

## Guia prático

# Como utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais com vista ao cumprimento dos requisitos de informação para fins do registo REACH

Versão 2.0 - julho de 2016

# ABC

Versão	Alterações
Versão 1.0	Primeiras versões dos guias práticos 1, 2, 4, 5, 6 e 10
Versão 2.0	<p>Compilação dos guias práticos (GP) anteriores, abrangendo as diversas áreas. A atualização inclui o seguinte:</p> <p>Capítulo 2: (GP10) Como evitar ensaios desnecessários em animais</p> <p>Capítulo 3.3: (GP4) Como comunicar a dispensa de dados</p> <p>Capítulos 3.1 e 4.1: (GP2) Como comunicar a suficiência de prova</p> <p>Capítulo 4.2: Atualização separada do GP5: Como comunicar QSAR, agora denominado «Como utilizar e comunicar (Q)SAR»</p> <p>Capítulo 4.3: (GP1) Como comunicar dados <i>in vitro</i></p> <p>Capítulo 4.4: (GP6) Como comunicar métodos comparativos e categorias</p>

### Guia prático: Como utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais com vista ao cumprimento dos requisitos de informação para fins do registo REACH

**Referência:** ECHA-16-B-25-PT  
**Número de catálogo:** ED-AE-16-114-PT-N  
**ISBN:** 978-92-9495-198-4  
**ISSN:** 1831-6654  
**DOI:** 10.2823/441066  
**Data de publicação:** 19 de julho de 2016  
**Língua:** PT

© Agência Europeia dos Produtos Químicos, 2016  
 Página de rosto © Agência Europeia dos Produtos Químicos

Reprodução autorizada mediante indicação da fonte da seguinte forma:  
 «Fonte: Agência Europeia dos Produtos Químicos, <http://echa.europa.eu/>», e mediante notificação por escrito enviada à Unidade de Comunicação da ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Todas as perguntas ou observações relacionadas com o presente documento devem ser enviadas (indicando a referência e a data de publicação) através do formulário de pedido de informações. O formulário de pedido de informações pode ser acedido através da página Contactos da ECHA, em <http://echa.europa.eu/contact>

Declaração de exoneração de responsabilidade: Esta é uma versão de trabalho de um documento originalmente publicado em inglês. O documento original está disponível no site da ECHA.

#### Agência Europeia dos Produtos Químicos

Endereço postal: P.O. Box 400, FI-00121 Helsínquia, Finlândia  
 Morada: Annankatu 18, Helsínquia, Finlândia

## Índice

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>4</b>
1.1 Quem são os destinatários do presente guia?.....	4
1.2 Aspectos essenciais.....	4
<b>2. OBRIGAÇÕES GERAIS DO REGISTANTE</b> .....	<b>6</b>
<b>3. CUMPRIMENTO DOS REQUISITOS DE INFORMAÇÃO: PROCEDIMENTO EM QUATRO ETAPAS</b> .....	<b>8</b>
3.1 Utilização de informações já existentes .....	10
3.2 Partilha de dados.....	16
3.3 Dispensa de dados.....	17
3.4 Produção de novos dados e apresentação de propostas de ensaio.....	22
<b>4. MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA EVITAR ENSAIOS EM ANIMAIS</b> .....	<b>23</b>
4.1 Suficiência de prova .....	23
4.2 (Q)SAR .....	30
4.3 Dados <i>in vitro</i> .....	33
4.4 Método comparativo por interpolação e categorias.....	40

## Índice de Imagens

<b>Figura 1: Relação entre as informações-padrão exigidas e possíveis alternativas aos ensaios (em animais)</b> .....	<b>5</b>
<b>Figura 2: Descrição do processo iterativo de recolha de informações a fim de evitar ensaios desnecessários em animais</b> .....	<b>9</b>
<b>Figura 3: Esquema de decisão para a dispensa/adaptação de uma informação-padrão exigida</b>	<b>18</b>
<b>Figura 4: Esquema para a identificação de um resultado (Q)SAR adequado.</b> .....	<b>31</b>

## 1. Introdução

O Regulamento REACH<sup>1</sup> determina que devem ser produzidas novas informações sobre as propriedades perigosas, a fim de evitar ensaios desnecessários em animais, sempre que tal for possível.

O presente guia prático tem por objetivo informá-lo sobre as suas obrigações, com vista a evitar ensaios desnecessários em animais vertebrados e assegurar que dispõe de informações suficientes sobre as propriedades das suas substâncias para fins de classificação e avaliação dos riscos. Para este efeito, explica as possibilidades cada vez maiores de utilizar métodos alternativos aos ensaios em animais e como comunicar corretamente esses métodos.

O guia formula ainda recomendações baseadas na experiência adquirida pela ECHA, até ao momento, com os processos de registo e de avaliação. Importa referir que as informações fornecidas no presente guia não descrevem os requisitos exigidos para obter aprovação na verificação da integralidade do seu registo. Este procedimento é descrito no anexo 2 do [Manual «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#).

Também pode consultar o [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química](#) (nomeadamente os capítulos R2, R3, R4, R5, R6 e R7). Estes documentos de orientação mais pormenorizados fornecem exemplos e explicações dos conceitos introduzidos no presente documento.

Por último, a ECHA também fornece informações no seu [Guia prático para gestores de PME e coordenadores do REACH](#) (Capítulo 2.2).

### 1.1 Quem são os destinatários do presente guia?

O presente guia destina-se sobretudo aos fabricantes e importadores de substâncias (e aos seus representantes únicos) e é particularmente útil para as pequenas e médias empresas ([PME](#)) que têm responsabilidades nos termos dos regulamentos REACH ou CRE.

É igualmente útil para os organismos de investigação sob contrato e consultores que prestam serviços aos registantes. Pode ajudá-lo a tomar decisões sobre os seus registos e a avaliar as recomendações que possa obter de terceiros. Além disso, as empresas fora da União Europeia (UE) que exportam produtos químicos para a UE também podem considerar o documento útil.

### 1.2 Aspetos essenciais

O presente guia prático pode ser resumido em algumas mensagens-chave:

1. Siga as «4 etapas» para cumprir os requisitos de informação:
  - (i) Recolha e partilha da informação já existente;
  - (ii) Avaliação das necessidades de informação;
  - (iii) Identificação das lacunas de informação; e
  - (iv) Produção de novos dados ou proposta de uma estratégia de ensaio.
2. Partilhe dados com outros (potenciais) registantes (para substâncias de integração progressiva, nos FIIS) ou registantes anteriores. Solicite as informações já existentes que envolvam ensaios em animais dos registantes anteriores.

---

<sup>1</sup> Regulamento (CE) n.º 1907/2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH)

3. Em alguns casos, pode basear-se na dispensa de dados, caso esta seja justificada em conformidade com os requisitos do REACH (anexos VII a X, segunda coluna e/ou anexo XI).
4. Caso seja necessário gerar novos dados, os ensaios em animais constituem o último recurso. Em alguns casos, os ensaios em animais carecem de aprovação prévia da ECHA. Uma vez que está obrigado a considerar métodos alternativos, deve manter registos das suas avaliações para fundamentar a sua conclusão da necessidade de produzir informações com recurso a animais vertebrados. Poderá ser-lhe solicitado que apresente a sua consideração de métodos alternativos.
5. É possível utilizar métodos alternativos, em vez de ensaios diretos, para obter conclusões para vários requisitos de informação. Estes métodos alternativos indicados no REACH são a abordagem de suficiência de prova, os métodos *in vitro*, os modelos de relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR), e os métodos comparativos por interpolação/categorias. No entanto, os requisitos legais variam em função dos parâmetros específicos. O nível das informações deve ser equivalente ao das informações produzidas pelos ensaios normalizados.
6. Documente o cumprimento das pré-condições formais para a utilização de dados alternativos, incluindo a indicação de que foram obtidos através de métodos de ensaio validados e que os resultados são adequados para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos.
7. Os dossiês devem ter uma boa qualidade. Tenha em atenção que se a ECHA identificar dados inadequados, as informações em falta poderão ser solicitadas numa etapa posterior.

Estão disponíveis informações mais pormenorizadas sobre estratégias de ensaio integradas para cumprir os requisitos de informação (consulte o [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química. Capítulo R.7a: Orientações específicas sobre parâmetros](#)).

**Figura 1: Relação entre as informações-padrão exigidas e possíveis alternativas aos ensaios (em animais)**



## 2. Obrigações gerais do registante

*Avaliação dos perigos e dos riscos das suas substâncias:* o objetivo global dos regulamentos REACH e CRE<sup>2</sup> consiste em assegurar um elevado nível de proteção da saúde humana e do ambiente.

Para tal, é necessário obter informações adequadas sobre as propriedades das substâncias químicas, com vista à sua classificação, rotulagem e avaliação dos riscos. Por conseguinte, o Regulamento REACH determina que deve registar as suas substâncias e cumprir os requisitos de informações em conformidade com as disposições dos artigos 10.º e 12.º, juntamente com os anexos VI a XI do REACH.

O Regulamento CRE não exige novos estudos<sup>3</sup>. Em vez disso, deve obter e avaliar todas as informações pertinentes disponíveis para classificar as suas substâncias e misturas. Na prática, tal significa que muitas substâncias podem ser classificadas com base nos dados obtidos durante os preparativos do registo nos termos do REACH.

*Partilha de resultados de ensaios que envolvam animais vertebrados:* como uma das principais formas de evitar ensaios desnecessários em animais, os registantes são obrigados, no âmbito do REACH, a partilhar com os correlistantes da mesma substância os resultados dos ensaios que envolvam animais vertebrados e a criar uma apresentação conjunta.

O REACH exige que os registantes recolham e partilhem primeiro as informações já existentes, avaliem as necessidades de informações, identifiquem, em seguida, as lacunas de informação e só depois, se necessário, produzam novos dados ou proponham uma estratégia de ensaio.

Dependendo da substância e do parâmetro, a conclusão poderá indicar que as informações já existentes sobre os perigos para a saúde humana e o ambiente são inadequadas e que será necessário produzir novas informações.

Desde que sejam satisfeitas as condições estabelecidas no REACH, as informações sobre as propriedades das substâncias podem ser produzidas por meios diferentes dos ensaios. No entanto, em muitos casos, a realização de ensaios suplementares é a única forma de preencher as lacunas de informação.

*Os ensaios em animais vertebrados só podem ser realizados como último recurso:* o REACH determina especificamente que as informações devem ser produzidas, sempre que for possível, por meios diferentes dos ensaios em animais vertebrados. Por outras palavras, os ensaios em animais apenas são permitidos como último recurso, quando estiverem esgotadas todas as outras fontes de dados.

Os métodos de ensaio alternativos, como os ensaios *in vitro*, estão em constante evolução, e as informações-padrão exigidas ao abrigo do REACH são adaptadas em função destes desenvolvimentos. Apesar disso, muitos dos requisitos de informação (nomeadamente no caso das substâncias químicas registadas em tonelagens elevadas) baseiam-se em métodos de ensaio normalizados que utilizam animais vertebrados como modelos para prever os efeitos das substâncias químicas nos seres humanos e no ambiente. No entanto, existem outros meios para avaliar as propriedades das substâncias, mesmo para esses parâmetros, tais como os grupos de substâncias e os métodos comparativos por interpolação.

Sempre que fique demonstrado que é necessário um novo ensaio em animais, a legislação

---

<sup>2</sup> Regulamento (CE) n.º 1272/2008 relativo à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas

<sup>3</sup> Com exceção das propriedades físico-químicas, não abrangidas pelo âmbito do presente documento

determina que devem ser utilizadas abordagens sólidas do ponto de vista científico para a implementação da estratégia de redução, aperfeiçoamento ou substituição da utilização de animais (estratégia 3R [«*reduction, refinement or replacement of animal use*»]).

Deve ser utilizado o ensaio menos severo, que utilize o menor número de animais possível e seja realizado de forma a causar o mínimo de dor, sofrimento, aflição e danos. O ensaio deve ser realizado em conformidade com as disposições da Diretiva 2010/63/UE relativa à proteção dos animais utilizados para fins científicos e utilizando métodos reconhecidos estabelecidos no Regulamento relativo aos métodos de ensaio (Regulamento (CE) n.º 440/2008).

Tenha em atenção que, para todos os estudos necessários para cumprir os requisitos dos anexos IX ou X do REACH e para determinados estudos exigidos pelo anexo VIII, deve apresentar propostas de ensaio e receber a aprovação da ECHA para poder realizar o ensaio.

No âmbito dos processos de avaliação do REACH, a ECHA examina todas as propostas de ensaio e pode também selecionar o seu dossiê para verificação da conformidade. Se, ao examinar o seu dossiê, a ECHA considerar que não foram utilizados os métodos alternativos disponíveis, pode solicitar-lhe que clarifique esta questão. Se as dúvidas não forem esclarecidas, a ECHA pode informar as autoridades do Estado-Membro em causa sobre o eventual incumprimento. Assim, deve documentar as justificações que apresentou para a necessidade de realizar novos estudos em animais.

Por último, está obrigado a atualizar o seu dossiê, sem demora indevida, com novos estudos e informações que tenham sido disponibilizados.

### 3. Cumprimento dos requisitos de informação: procedimento em quatro etapas

Enquanto registante, deve obter dados sobre as suas substâncias, conforme especificado nos anexos VI a X do REACH. O anexo VI do REACH contém um procedimento em quatro etapas para o cumprimento dos requisitos de informação. De notar que estas etapas não são necessariamente consecutivas. .

Na prática, trata-se de um processo iterativo, o que é igualmente ilustrado na figura 2 abaixo, que descreve as etapas recomendadas para definir uma estratégia correta e assegurar que são evitados os ensaios desnecessários em animais e a duplicação de ensaios.

É possível utilizar um processo semelhante para a classificação de substâncias, embora, nos termos do Regulamento CRE, não seja obrigado a realizar novos estudos.

#### **Etapa 1 – Recolha e partilha das informações já existentes**

A recolha e partilha de todas as informações disponíveis é a primeira etapa do processo de cumprimento dos requisitos de informação. Esta etapa é explicada de forma mais exaustiva nos Capítulos 3.1 e 3.2 abaixo.

#### **Etapa 2 – Avaliação das necessidades de informação**

De acordo com os anexos VII a X do REACH, deve identificar as informações-padrão exigidas para as propriedades intrínsecas da sua substância que são aplicáveis à tonelagem que fabrica ou importa, uma vez que tem de cumprir esses requisitos de informação. Deve igualmente identificar, no anexo VI, todas as informações necessárias sobre a identidade da sua substância.

Nesta etapa, deve ainda avaliar as possíveis opções de adaptação ou dispensa dos requisitos de informação indicados na coluna 2 dos anexos VII a X (regras específicas por parâmetro) e nas secções do anexo XI (critérios gerais para a adaptação das informações exigidas). Estas opções serão discutidas adiante (consulte os Capítulos 3.3 e 4).

#### **Etapa 3 – Identificação das lacunas de informação**

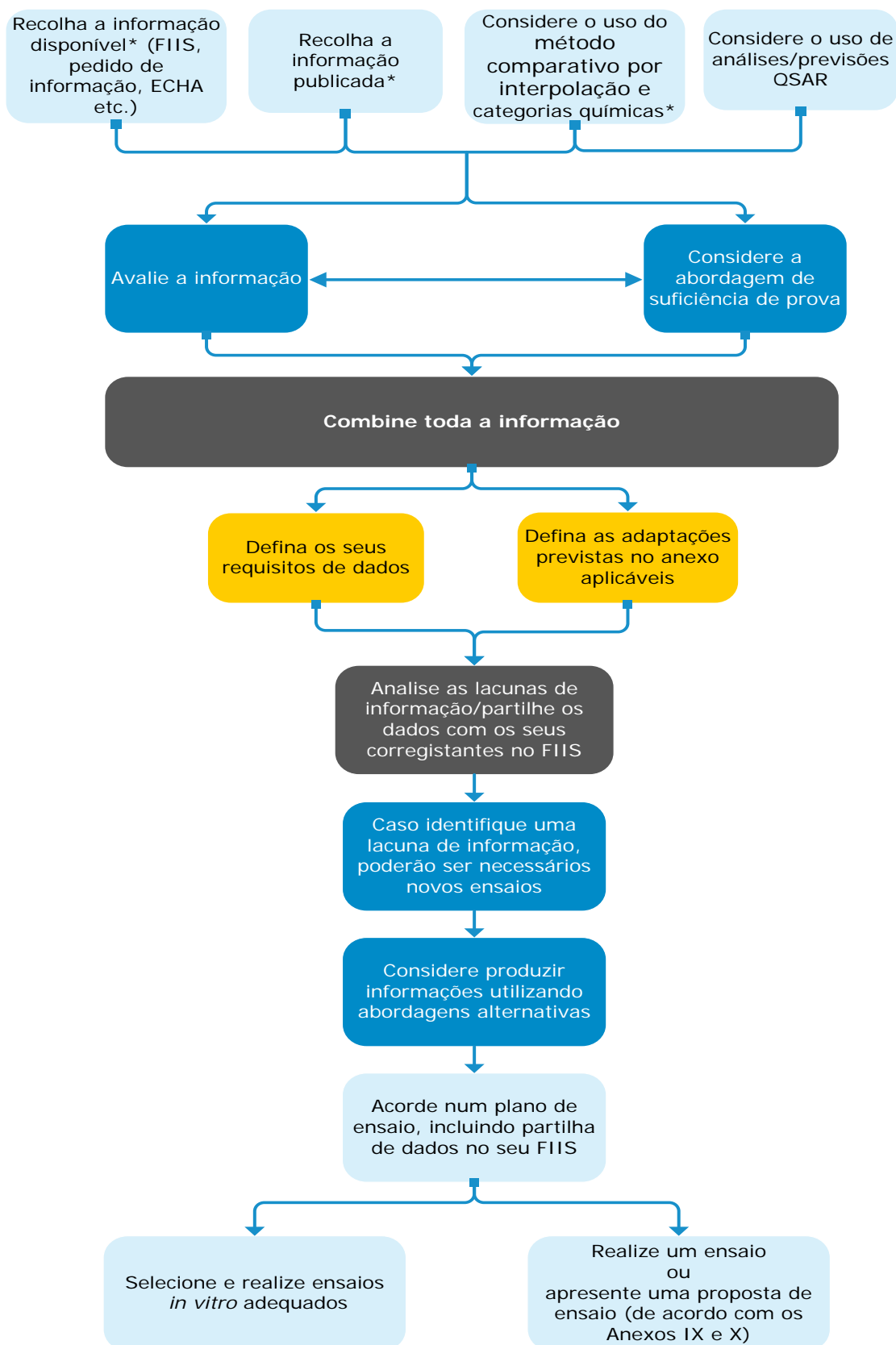
Depois de recolher todas as informações pertinentes e fiáveis disponíveis na Etapa 1, deve comparar as necessidades de informação para a sua substância identificadas na Etapa 2, para verificar se existem lacunas nos dados exigidos.

#### **Etapa 4 – Produção de novos dados ou proposta de uma estratégia de ensaio**

Se for identificada uma lacuna de dados na Etapa 3, deve produzir novas informações. Esta etapa é explicada de forma mais exaustiva no Capítulo 3.4 abaixo.



Figura 2: Descrição do processo iterativo de recolha de informações a fim de evitar ensaios desnecessários em animais



\* Deve deter o direito de utilizar a informação.

### 3.1 Utilização de informações já existentes

Deve recolher todas as informações pertinentes disponíveis sobre as propriedades intrínsecas da sua substância, tais como as propriedades físico-químicas, toxicidade e destino ambiental e toxicidade em mamíferos, bem como sobre a utilização e a exposição, independentemente de serem exigidas informações sobre um determinado parâmetro na gama de tonelagem específica.

Essas informações incluem todas as informações disponíveis, adequadas e fiáveis, suas ou de outros detentores de dados e fontes:

- Dados existentes sobre a substância, provenientes de ensaios ou de outras fontes (p. ex., publicações científicas);
- Dados relativos ao fabrico e todas as utilizações da substância, informações sobre a exposição para os seres humanos e para o ambiente e eventuais medidas de gestão dos riscos associadas;
- Dados relativos a substâncias análogas, caso seja possível utilizar o «método comparativo por interpolação» ou a inserção numa «categoria química» (poderá contactar os FIIS com substâncias relacionadas);
- Resultados estimados de modelos (Q)SAR, se estiverem disponíveis modelos adequados;
- Outras informações que possam fundamentar uma abordagem de suficiência de prova para preencher lacunas de informação para determinados parâmetros, se pertinente.

O REACH exige que inclua no seu dossiê técnico todas as informações pertinentes de que dispõe. No mínimo, deve fornecer as informações-padrão exigidas nos anexos VII a X do REACH que sejam relevantes para a tonelagem do seu registo.

Na prática, depois de recolher e avaliar todas as informações existentes, deve seleccionar as informações que sejam **relevantes, adequadas e fiáveis**. Com base nesta avaliação, deve apresentar todas as informações que tenham sido úteis para o cumprimento dos seus requisitos relativamente a cada parâmetro específico da substância e comunicar todos os dados que tenham sido necessários para demonstrar a sua utilização segura. Embora um parâmetro de dados de um estudo pertinente, adequado e de elevada qualidade seja, em princípio, suficiente para cumprir um requisito de informação, quanto maior for o volume de dados fornecido, mais sólidas serão as conclusões.

Nos termos do anexo XI, ponto 1.1, do REACH, a utilização de dados já existentes pode ser considerada uma justificação válida para a conclusão de que os ensaios não se justificam do ponto de vista científico, sempre que as condições estipuladas sejam cumpridas. Ao utilizar e comunicar corretamente os dados já existentes, contribuirá para evitar ensaios desnecessários em animais. A comunicação adequada de informações já existentes é também a base para a utilização de métodos alternativos, como a suficiência de prova (consulte o Capítulo 4.1) e os métodos comparativos por interpolação ou agrupamento (consulte o Capítulo 4.4).

#### Como se deve utilizar?

##### *Critérios gerais para a classificação da informação*

- Os critérios gerais para classificar a informação são a fiabilidade, a relevância e a adequação e são descritos de forma exaustiva no [Guia de orientação sobre requisitos](#)

[de informação e avaliação da segurança química, Capítulo 4](#). Em resumo, estes termos foram definidos por Klimisch *et al.* (1997)<sup>4</sup> da seguinte forma:

- **Relevância** - abrange o grau de adequação dos dados e dos ensaios a uma determinada identificação de perigo ou caracterização do risco.
- **Fiabilidade** - avalia a qualidade inerente a um relatório de ensaio ou a uma publicação relativamente à metodologia normalizada preferencial e à forma como o processo experimental e os resultados são descritos para demonstrar a clareza e a plausibilidade das conclusões. A fiabilidade dos dados está estreitamente associada à fiabilidade do método de ensaio utilizado para produzir os dados (ver a secção R.4.2 do guia).
- **Adequação** - define a utilidade dos dados para efeitos de avaliação do perigo/risco. Quando existe mais do que um estudo para cada parâmetro, é atribuída a ponderação mais elevada aos estudos mais fiáveis e relevantes. Para cada parâmetro, devem ser preparados resumos circunstanciados para os estudos-chave.

### Relevância da informação para a identificação dos perigos e dos riscos

Entende-se por relevância da informação, o grau de adequação dos dados e dos ensaios a uma determinada identificação de perigo ou caracterização do risco. Não está limitada aos dados de ensaios reais, podendo abranger outros tipos de informação.

Ao avaliar a relevância, deve ter em conta:

- a relevância do parâmetro: os efeitos investigados num estudo devem estar claramente associados à toxicidade da substância (p. ex., os efeitos físicos ou os efeitos devidos a fatores complicadores não são relevantes);
- a relevância do material de ensaio: o material de ensaio deve ser equivalente à substância registada;
- a relevância do método e das condições de ensaio: as condições utilizadas não devem variar significativamente das condições das diretrizes de ensaio aprovadas a nível internacional;
- a relevância dos dados alternativos: p. ex., quando são utilizados métodos (Q)SAR, de comparação por interpolação, de categorias ou *in vitro*, deve verificar se estes são aplicáveis à substância (p. ex., o domínio de aplicabilidade dos modelos (Q)SAR, a coerência da categoria, a relevância dos efeitos *in vitro*).

### Fiabilidade da informação para a identificação dos perigos e dos riscos

As informações relevantes devem ser suficientemente fiáveis para serem tidas em conta na identificação dos perigos e dos riscos, conforme indicado no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.4](#). Apenas deve apresentar informações se puder comprovar que o seu conteúdo é relevante, fiável e adequado.

Assim, a fiabilidade mede-se mediante a qualidade do estudo, o método utilizado, a comunicação dos resultados e a conclusão. Por conseguinte, a fiabilidade de um ensaio pode resultar da qualidade do relatório do ensaio, da utilização de uma metodologia normalizada e

---

<sup>4</sup> Klimisch H, Andreae M e Tillmann U (1997). *A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 25 (1)*.

do modo como o procedimento experimental e os resultados são descritos.

Para comunicar a fiabilidade de um determinado estudo, deve atribuir a todas as informações fornecidas no dossiê técnico uma classificação de acordo com o sistema de classificação de Klimisch:

- 1 = fiável sem restrições;
- 2 = fiável com restrições;
- 3 = não fiável;
- 4 = insuficiência de dados.

### **Adequação da informação para a identificação dos perigos e dos riscos**

A adequação é essencialmente a utilidade da informação para fins de avaliação dos perigos e dos riscos.

As informações apresentadas devem também ser adequadas para a identificação de um perigo ou para a caracterização de um risco específico. Devem ainda permitir tomar decisões claras sobre se a substância cumpre os critérios de classificação e permitir inferir valores DNEL/PNEC adequados para a avaliação dos riscos.

### **Quantidade**

Além dos critérios acima descritos, a quantidade é um critério a considerar ao avaliar a solidez da prova, em especial quando estão disponíveis várias fontes de informação para elaborar uma suficiência de prova e adaptar o estudo do parâmetro em causa. A suficiência de prova global recorre a mais do que um elemento de informação. Tal como indicado acima, quanto maior for o número de elementos de prova disponíveis, melhor - em particular, se forem detetados elementos de informação contraditórios.

### *Fontes de dados comuns e respetiva classificação*

As fontes seguintes podem produzir informações úteis:

- Informações provenientes de manuais e de bases de dados
- Estudos já existentes – dados anteriores
- Estudos epidemiológicos e outros dados humanos
- Previsões (Q)SAR
- Métodos de ensaio *in vitro* e recentemente desenvolvidos
- Métodos comparativos por interpolação

Deve verificar se tem o direito de utilizar esses dados para efeitos de registo (consulte também o [Guia de orientação sobre a partilha de dados](#)).

### **Informações provenientes de manuais e de bases de dados**

No caso de produtos químicos bem estudados, pode ser aceitável utilizar, para parâmetros físico-químicos, toxicológicos e ecotoxicológicos, valores obtidos de dados «revistos por pares». Ao considerar a fiabilidade, é adequado atribuir a estas fontes de dados revistos por pares uma classificação de fiabilidade 2, «válido com restrições», dado que se assume que foram consultadas diversas fontes de dados, que foi efetuada a avaliação da metodologia de ensaio e da identidade da substância de ensaio e que foi selecionado um valor fiável e representativo para o parâmetro. A indicação de que esse processo de revisão foi ou não efetuado deve constar na introdução do manual ou na informação resumida de uma base de

dados em linha.

A bibliografia de referência e as compilações de dados que contêm dados físico-químicos revistos por pares são indicados no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R7a](#) (Quadro R.7.1-2).

As bases de dados em linha, como as [bases de dados participantes](#) no eChemPortal da OCDE, são fontes de dados úteis, particularmente se fornecerem uma referência para o valor selecionado, e são utilizadas como uma fonte para indicar onde estão disponíveis outros dados. Importa recordar que a fonte de dados original deve ser verificada e referenciada, em vez de se citar diretamente a base de dados (ou a fonte de dados secundária sem a obter), uma vez que estas fontes de dados são normalmente fontes de dados secundárias.

Quando são utilizados dados provenientes apenas de várias fontes secundárias, é essencial construir uma abordagem de suficiência de prova (ver mais detalhes no Capítulo 4.1) para indicar que foi selecionado um valor adequado para o parâmetro em causa. De um modo geral, não é aceitável utilizar uma única fonte secundária, revista por pares, sem mais provas que a apoiem.

O dossiê técnico deve apresentar valores provenientes de várias fontes de dados autorizadas, para além de dados de apoio, como dados de fabrico, previsões de QSAR fiáveis e/ou dados de fontes que podem não ter sido revistos por pares.

Os valores das propriedades físico-químicas provenientes de fichas de dados de segurança dos materiais e de todos os restantes dados técnicos da empresa apenas podem ter atribuída uma classificação de fiabilidade 4 (ou seja, insuficiência de dados), a menos que sejam fornecidas informações pormenorizadas, como a metodologia experimental e a substância utilizada no ensaio, para permitir a preparação de um resumo (circunstanciado) de estudo e uma avaliação independente da fiabilidade do estudo.

É difícil retirar conclusões gerais relativas à fiabilidade de cada fonte de dados para um parâmetro individual. Os revisores devem assegurar que a identidade da substância, o método de ensaio e o resultado são fiáveis.

### **Estudos já existentes – dados anteriores**

Não existe uma definição para um «estudo anterior», mas podem ser estabelecidas duas distinções:

(i) Estudos realizados em conformidade com os princípios de boas práticas de laboratório (BPL) previstos pela Diretiva 2004/10/CE e estudos realizados antes do estabelecimento do sistema BPL (1987). A fiabilidade de estudos que não cumpram as boas práticas de laboratório deve ser avaliada caso a caso, com base no sistema de classificação de Klimisch, e dependerá significativamente da qualidade do relatório de estudo;

(ii) Estudos realizados de acordo com o Regulamento da Comissão ou as diretrizes da OCDE mais recentes. A equivalência para a diretriz mais recente deve ser considerada caso a caso.

Embora o anexo XI do REACH permita claramente a utilização de estudos já existentes, os dados de estudos anteriores que não foram realizados de acordo com as diretrizes de ensaio atuais podem ser menos fiáveis ou pertinentes, uma vez que a diretriz seguida pode não estar de acordo com as orientações mais recentes. Em particular, se tiverem sido medidos menos (ou diferentes) parâmetros, a comunicação e a garantia de qualidade podem ser aspetos em falta. Por este motivo, a fiabilidade desses estudos pode ser inferior e, por conseguinte, torná-los inadequados para serem considerados estudos-chave.

No entanto, podem ser adequados no âmbito de uma abordagem de suficiência de prova ou

como estudos de apoio. Para permitir que a ECHA avalie estes dados não normalizados, deve fornecer o máximo de documentação possível, nomeadamente uma descrição pormenorizada do estudo, do método e do material de ensaio utilizados no ensaio e de quaisquer desvios ou anomalias. Se não existir informação suficiente para documentar um resumo circunstanciado de estudo completo na IUCLID, será melhor apresentar o estudo como um estudo de apoio.

### Dados humanos históricos

De acordo com o anexo XI, ponto 1.1.3, do REACH, podem utilizar-se dados históricos para justificar que os ensaios não são necessários do ponto de vista científico, sempre que as condições estipuladas sejam cumpridas.

Os dados epidemiológicos e outra experiência de exposição humana, como envenenamento acidental ou exposição profissional, estudos clínicos ou relatórios de casos, podem ser úteis para serem incluídos numa abordagem da suficiência de prova. Deve ser fornecida documentação adequada e fiável relativa aos critérios do anexo XI, ponto 1.1.3, para avaliar a adequação dos dados.

### Previsões (Q)SAR

A tomada em consideração de uma previsão (Q)SAR válida pode constituir um elemento de prova adicional. Estão disponíveis informações e orientações adicionais sobre a utilização de dados (Q)SAR no [Guia prático sobre «Como utilizar e comunicar \(Q\)SAR»](#) e no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6](#).

### Métodos de ensaio *in vitro* e métodos recentemente desenvolvidos

Os ensaios *in vitro* podem constituir uma fonte de elementos de prova. São fornecidas informações suplementares no Capítulo 4.3 abaixo.

O anexo XI, ponto 1.2, do REACH, menciona que «*os métodos de ensaio recentemente desenvolvidos, ainda não incluídos nos métodos de ensaio referidos no artigo 13.º, n.º 3*», e que ainda podem estar na fase pré-validada, poderiam ser considerados no âmbito de uma abordagem da suficiência de prova. As informações produzidas através de métodos *in vitro* podem ser úteis para fornecer elementos de prova suplementares que ajudem a explicar as conclusões de ensaios *in vivo*. Em especial, os dados cinéticos e de metabolismo produzidos *in vitro* podem contribuir para a identificação do modo de ação quando combinados com dados provenientes de ensaios *in vivo*, bem como ajudar a desenvolver modelos cinéticos. Tenha em atenção que os dados *in vitro* devem ser comunicados no dossiê de registo com um grau de pormenor suficiente que permita determinar a relevância na avaliação dos riscos.

### Métodos comparativos por interpolação

Pode ter-se em consideração a utilização de informações produzidas com uma substância química análoga ou como parte de uma categoria química (consulte o [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da substância química, Capítulo R.6](#) e Capítulo 4.4 abaixo).

### Especialização necessária

#### Especialização administrativa

Se os resultados disponíveis de um ensaio, incluindo com as classificações de Klimisch relevantes, puderem ser utilizados diretamente como fonte de dados no dossiê de registo.

#### Especialização científica

Se os resultados disponíveis necessitarem de uma classificação de Klimisch ou de uma interpretação para que seja possível retirar conclusões sobre um valor pertinente para posterior avaliação.

---

**Especialização científica avançada**

Se for possível utilizar várias fontes de elementos de prova provenientes, p. ex., de dados experimentais, como alternativas aos ensaios normalizados. A utilização, a justificação científica e a documentação fiável desses dados estão sujeitas a regras muito específicas.

Se for necessário negociar outros dados científicos com outros registantes com base em resultados científicos de dados experimentais ou outros.

### 3.2 Partilha de dados

No âmbito do REACH, a partilha de dados é obrigatória para os registantes da mesma substância. Constitui o meio principal para evitar ensaios desnecessários em animais. Por este motivo, os estudos já existentes que envolvam ensaios em animais realizados por um registante devem ser partilhados para serem utilizados por todos os correlistantes que necessitem dessas informações. Significa ainda que os correlistantes devem negociar e partilhar quaisquer novos estudos em animais que sejam necessários para os seus próprios registos, de modo a evitar a duplicação de ensaios.

Os estudos que não envolvam ensaios em animais vertebrados devem também ser partilhados, a fim de reduzir os custos de registo.

A partilha de dados também é fortemente incentivada entre os registantes de substâncias análogas (que não façam parte do seu FIIS), de modo a evitar ensaios desnecessários em animais.

O processo de partilha de dados é apenas descrito de forma sucinta no presente documento, uma vez que já se encontra disponível uma descrição mais pormenorizada no [Guia de orientação sobre a partilha de dados](#).

Antes de efetuarem um registo conjunto, os registantes devem discutir a partilha de dados quando a substância é fabricada ou importada por mais do que uma empresa.

Existem dois mecanismos para a partilha de dados, independentemente de a substância já ter sido registada:

- Para uma substância de integração progressiva (existente) que já tenha sido pré-registada: a partilha de dados ocorre no âmbito dos fóruns de intercâmbio de informações sobre uma substância (FIIS);
- Para uma substância de integração não progressiva (nova) e para uma substância de integração progressiva que não tenha sido pré-registada: a partilha de dados ocorre após um pedido de informação.

#### Como se deve utilizar?

Os registantes da mesma substância devem envidar todos os esforços para garantir que os custos da partilha de informações exigidas para efeitos de registo conjunto sejam determinados de modo justo, transparente e não discriminatório. Todas as partes devem cumprir, de forma oportuna, as suas obrigações em matéria de partilha de dados e apresentação conjunta. Caso as partes não cheguem a acordo, a ECHA pode ajudar na resolução de litígios relativos à partilha de dados. No entanto, esta opção só será utilizada em último recurso.

O sítio Web da ECHA contém [Recomendações sobre a colaboração com correlistantes](#).

#### Sugestões adicionais

Os registantes podem pretender utilizar dados que não estejam na posse de um membro do FIIS. Neste caso, é necessário um acordo com o detentor desses dados. Recomenda-se que este acordo seja válido para todos os correlistantes, incluindo os futuros registantes da substância. Tal permitirá aos correlistantes utilizarem os dados sem terem de negociar a sua utilização a título individual.



### 3.3 Dispensa de dados

#### Em que consiste?

O Regulamento REACH prevê que a produção das informações exigidas nos anexos VII a X possa não ser necessária ou possível. Nesses casos, está autorizado a não apresentar (dispensar) as informações-padrão para esse parâmetro. Os critérios para a dispensa de dados estão indicados nos anexos VII a X, coluna 2, do REACH, enquanto os critérios para a adaptação das informações-padrão exigidas estão descritos no anexo XI.

A utilização cuidada dessas opções permite-lhe evitar a realização de ensaios desnecessários em animais. Importa notar que a omissão de ensaios em animais vertebrados não pode comprometer a utilização segura das substâncias.

A ECHA detetou que os ensaios são frequentemente omitidos com base em argumentos científicos inadequados ou insuficientemente justificados. Nos termos do REACH, sempre que solicitar dispensa das informações-padrão exigidas, deve cumprir as condições pertinentes definidas nos anexos VII a X, coluna 2, ou no ponto pertinente do anexo XI. Além disso, deve apresentar uma justificação científica e válida que fundamente a dispensa do ensaio para um parâmetro específico, documentá-la claramente no dossiê técnico e, se for caso disso, no relatório de segurança química.

Além da justificação sólida, clara e bem documentada, deve apresentar os elementos de prova para que a ECHA possa avaliar a sua validade de forma independente. Justificações de fraca qualidade ou insuficientemente documentadas podem conduzir a medidas de acompanhamento por parte da ECHA ou dos Estados-Membros, nos casos em que a utilização segura de uma substância possa ser comprometida.

#### *Regras específicas previstas nos Anexos VII a X, coluna 2*

Muitos parâmetros possuem conjuntos de condições (parte da coluna 2) ao abrigo das quais o ensaio pode ser:

- (i) omitido;
- (ii) substituído por outras informações (existentes ou que serão produzidas), p. ex., um estudo de toxicidade a curto prazo de 28 dias por dose repetida pode ser substituído por um estudo fiável de toxicidade subcrónica de 90 dias;
- (iii) fornecido numa etapa posterior; ou
- (iv) adaptado de outra forma (p. ex., no anexo VIII, ponto 8.5, para o ensaio de toxicidade aguda, a possibilidade de uma segunda via de exposição dependerá da natureza da substância e da via provável da exposição humana).

Um ensaio que ainda não esteja disponível poderá não ser necessário se puder ser demonstrado que são cumpridos determinados critérios, ou seja, se forem cumpridas as condições especificadas na coluna 2 para a adaptação dos requisitos de informação. Existem várias possibilidades diferentes, dependendo das informações exigidas:

- Por exemplo, se for apresentada uma justificação que demonstre que a substância se inflama espontaneamente em contacto com o ar à temperatura ambiente, os ensaios de corrosão/irritação cutânea, de lesões oculares graves/irritação ocular (anexos VII e VIII, pontos 8.1 e 8.2, respetivamente) e de sensibilização cutânea (anexo VII, ponto 8.3) (*in vitro* e *in vivo*) podem ser desnecessários.
- Outro exemplo é o caso em que um estudo de toxicidade aguda (anexo VIII, ponto 8.5) pode normalmente ser omitido, se a substância for classificada como corrosiva para a pele (Categoria 1). Desde meados de 2016, uma revisão do requisito aplicável a um estudo de toxicidade aguda por via dérmica (anexo VIII, ponto 8.5) introduziu novas possibilidades de adaptação, p. ex., o ensaio por via dérmica não é necessário, se a

substância não cumprir os critérios de classificação para toxicidade aguda ou STOT SE e forem fornecidas informações suplementares.

- Não é necessário realizar um estudo de toxicidade subcrônica (90 dias), se existir um estudo fiável de toxicidade a curto prazo (28 dias) que revele efeitos tóxicos graves, de acordo com os critérios de classificação da substância como STOT RE, Categoria 1 ou 2, e cujo NOAEL a 28 dias possa ser objeto de uma extrapolação para o NOAEL a 90 dias, para a mesma via de exposição, por aplicação de um fator de incerteza adequado;

Em qualquer dos casos, quando as regras específicas da coluna 2 são utilizadas para omitir um ensaio, as condições devem ser registadas na IUCLID na entrada do parâmetro em causa e deve ser selecionado o motivo adequado nas listas de opções apresentadas.

### Regras gerais do anexo XI do REACH

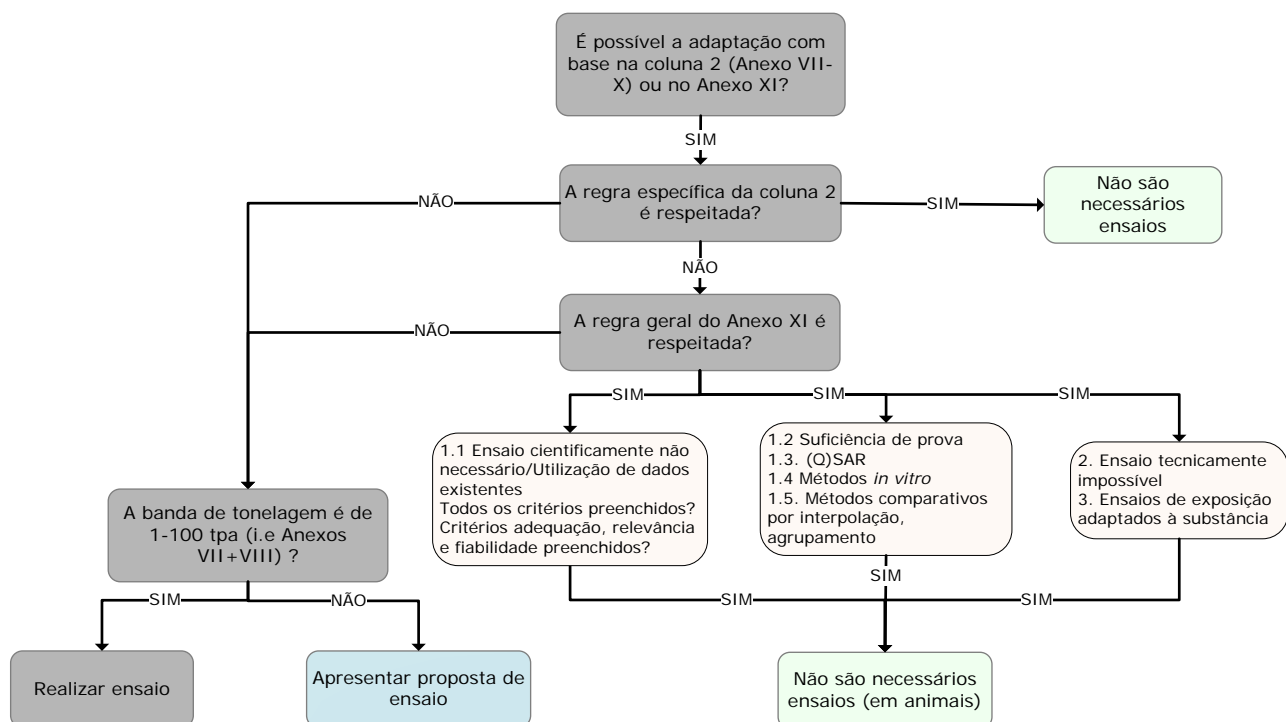
As subsecções do anexo XI estabelecem regras gerais que podem ser utilizadas:

- no ponto 1, são descritas as regras para a adaptação dos requisitos de ensaio, as quais serão discutidas mais pormenorizadamente nos capítulos seguintes;
- nos pontos 2 e 3, são desenvolvidas as regras gerais para a omissão dos ensaios.

### Quando se deve utilizar?

A figura 3 ilustra o processo de decisão para utilizar as diferentes opções de dispensa/adaptação.

Figura 3: Esquema de decisão para a dispensa/adaptação de uma informação-padrão exigida



### Como se deve utilizar?

O processo de cumprimento de requisitos de informação, constituído por quatro etapas, é descrito no Capítulo 3 do presente guia prático. Importa referir que, nos termos do REACH, os registantes têm a obrigação de fornecer mais do que as informações mínimas relativamente a

cada parâmetro específico (Etapa 1). De facto, o regulamento exige a apresentação de «todas» ou «quaisquer» informações disponíveis que sejam «relevantes». Tal pode favorecer a argumentação para a utilização da dispensa.

Para orientações mais pormenorizadas sobre a utilização de adaptações, consulte o [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.5](#) e as estratégias de ensaio integradas para parâmetros específicos, no Capítulo R.7, a-c.

Estão disponíveis informações mais pormenorizadas sobre as opções individuais para a dispensa de informações nos capítulos abaixo e no [Guia prático sobre como utilizar e comunicar \(Q\)SAR](#).

Para mais informações sobre como efetuar o seu registo na IUCLID, consulte o Capítulo 9.7.2 do Manual «[Como preparar dossiês de registo e PPORD](#)».

### *Regras gerais do anexo XI, pontos 2 e 3; do REACH*

#### Ponto 2: Ensaios tecnicamente impossíveis de realizar

A legislação REACH reconhece que, em alguns casos, os ensaios de determinados parâmetros podem ser tecnicamente impossíveis de realizar e, nesses casos, os ensaios podem ser dispensados. Por exemplo, a realização dos ensaios pode ser impossível porque a substância não é suficientemente hidrossolúvel.

Além disso, os ensaios podem ser tecnicamente impossíveis de realizar, se os métodos analíticos disponíveis não forem suficientemente sensíveis para realizar o ensaio para uma substância específica. Em qualquer dos casos, deve apresentar uma justificação clara e documentação de apoio para o motivo pelo qual se considera que o ensaio é tecnicamente impossível de realizar.

#### Ponto 3: Ensaios de exposição adaptados à substância

A legislação REACH permite a «dispensa com base no nível de exposição» no que respeita aos ensaios dos pontos 8.6 e 8.7 do anexo VIII e aos ensaios dos anexos IX e X.

Para poder beneficiar da dispensa com base no nível de exposição, deve fornecer os seguintes elementos:

- cenários de exposição desenvolvidos para a sua substância no relatório de segurança química;
- justificação adequada e bem documentada, com documentação de apoio que satisfaça todas as condições enumeradas e se baseie numa avaliação da exposição minuciosa e rigorosa;
- demonstração de que as condições estritamente controladas (descritas no artigo 18.º, n.º 4, alíneas a) a f)) se aplicam à substância.

### *Regras específicas aplicáveis às substâncias de integração progressiva de baixo risco, fabricadas ou importadas em quantidades entre 1 e 10 toneladas por ano (anexo III do REACH)*

Se puder demonstrar que a sua substância de integração progressiva, fabricada ou importada entre 1-10 toneladas por ano pode ser considerada de «baixo risco», poderá registá-la com a apresentação de um conjunto reduzido de informações que abranja apenas as propriedades físico-químicas.

Primeiro, tem de confirmar que a substância não cumpre nenhuma das duas condições

estabelecidas no anexo III:

- a) existe uma indicação de que a substância pode ter propriedades CMR ou PBT/mPmB;
- b) a substância seria provavelmente classificada como perigosa nos termos do regulamento CRE (para qualquer uma das propriedades relativas à saúde humana e ao ambiente) e tem utilizações dispersivas ou difusas.

A ECHA publicou um inventário de substâncias suscetíveis de cumprirem os critérios para serem classificadas como perigosas e para as quais, por conseguinte, deverá ser exigido o conjunto completo de informações-padrão do anexo VII.

O inventário tem como objetivo ajudá-lo a decidir se poderá registar a sua substância, fabricada ou importada em toneladas entre 1-10 toneladas por ano, com informações limitadas.

Juntamente com o inventário, a ECHA publicou uma [«lista de verificação» com cinco etapas](#) para o ajudar a determinar se pode beneficiar da apresentação de um número reduzido de requisitos de informação. Além disso, a ECHA fornece recomendações [sobre como utilizar o inventário](#), incluindo exemplos ilustrativos.

Em qualquer dos casos, continua obrigado a fornecer todas as informações relevantes que tiver sobre a substância.

## Especialização necessária

<b>Especialização administrativa</b>	Se os resultados disponíveis puderem ser utilizados diretamente como fonte de dados no dossiê de registo.
<b>Especialização científica</b>	Se for necessário tomar uma decisão sobre a realização ou não de um ensaio, conforme mostrado na figura 3.  Se os resultados de um ensaio estiverem disponíveis, mas for necessário interpretá-los e tirar conclusões sobre um valor relevante para avaliação.
<b>Especialização científica avançada</b> <sup>5</sup>	Para cada uma das abordagens propostas nos pontos 1.2, 1.3, 1.4 e 1.5 do anexo XI e para determinar se é possível apresentar uma justificação científica e documentação fiável desses dados, bem como para cumprir todas as condições.  Se a sua substância estiver incluída no inventário do anexo III e for necessário apresentar uma justificação para a possibilidade de ignorar as preocupações enumeradas no inventário.

## Sugestões adicionais

Deve documentar as considerações utilizadas para aplicar a isenção do anexo III na secção 14 do dossiê da IUCLID. Para mais informações, consulte os [casos de exemplo](#) do anexo III no

---

<sup>5</sup> [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química - Avaliação da informação disponível - Capítulo R4](#)

sítio Web da ECHA.

### 3.4 Produção de novos dados e apresentação de propostas de ensaio

A análise de todas as informações disponíveis pode sempre resultar na conclusão de que é necessário produzir novos dados para cumprir os requisitos de informação. No caso de lacunas de informação relativas a informações-padrão exigidas enumeradas nos anexos VII e VIII, está autorizado a produzir novas informações. No caso de lacunas de informação relativas a requisitos de informação enumerados nos anexos IX ou X ou a estudos realizados na sequência de determinados estudos do anexo VIII, deve primeiro preparar e apresentar à ECHA uma proposta de ensaio no seu dossiê de registo<sup>6</sup>.

A fim de evitar ensaios desnecessários em animais, como condição prévia antes da realização de novos ensaios para cumprir os requisitos de informação, deve primeiro avaliar todos os dados já existentes e disponíveis (consulte o Capítulo 3.1). Na prática, isto significa igualmente que deveria já ter tido devidamente em conta as regras de dispensa enumeradas na coluna 2 (consulte o Capítulo 3.3) e as regras gerais de adaptação (consulte o anexo XI do REACH e os Capítulo 3.3 e 4) antes de realizar ensaios em animais.

Enquanto aguarda a disponibilização dos resultados de novos ensaios, deve também aplicar as medidas de gestão de riscos adequadas, bem como documentar as medidas que recomenda aos utilizadores a jusante.

#### *Necessidade de comunicar as suas considerações sobre a utilização de métodos alternativos quando apresenta uma proposta de ensaio*

Uma vez que os ensaios em animais vertebrados devem ser utilizados como último recurso, é **obrigatório**, desde setembro de 2015, apresentar as suas considerações relativamente aos métodos alternativos e o motivo pelo qual os ensaios em animais são necessários.

Estas considerações devem prestar informações úteis que abordem cada uma das possibilidades de adaptação previstas na coluna 2 do anexo aplicável (IX ou X) ou no anexo XI. Deve indicar essas considerações no campo da IUCLID *Justification for type of information* [Justificação para o tipo de informação] de cada parâmetro para o qual é proposto um ensaio em animais vertebrados, utilizando o modelo (texto livre) disponível nesse campo. Importa referir que estas informações são submetidas a verificação da integralidade e serão divulgadas.

Deve aguardar a decisão da ECHA sobre a sua proposta antes de realizar o ensaio em animais vertebrados. Estão disponíveis mais informações sobre a análise de propostas de ensaio e o processo de decisão no sítio Web da ECHA e no Guia prático: [Como comunicar com a ECHA durante a avaliação do dossiê](#).

---

<sup>6</sup> Em conformidade com o artigo 10.º, alínea a), subalínea ix), e artigo 12.º, n.º 1, alíneas d) e e).

## 4. Métodos alternativos para evitar ensaios em animais

As diversas possibilidades apresentadas neste capítulo correspondem aos pontos do anexo XI: a suficiência de prova refere-se ao ponto 1.2, os métodos (Q)SAR referem-se ao ponto 1.3, os dados *in vitro* referem-se ao ponto 1.4 e o método comparativo por interpolação e a abordagem por categorias referem-se ao ponto 1.5.

### 4.1 Suficiência de prova

#### Em que consiste?

A abordagem de suficiência de prova consiste normalmente na combinação de elementos de prova de várias fontes para avaliar uma determinada propriedade. Por conseguinte, pode ser uma técnica útil nos casos em que, por exemplo, cada elemento de informação ou ensaio, isoladamente, não é suficiente para dar resposta a uma informação-padrão exigida, mas em que é possível combinar os pontos positivos e negativos de cada estudo para chegar a uma conclusão sobre uma determinada propriedade.

O termo «suficiência de prova» não é nem um termo cientificamente bem definido nem um conceito formalizado acordado, caracterizado por ferramentas e procedimentos definidos<sup>7</sup>. No entanto, pode ser considerado como uma abordagem baseada em elementos de prova que envolve uma avaliação das ponderações (valores) relativas de diferentes informações que foram recolhidas. A aplicação deste conceito pode ser conseguida de um modo objetivo, utilizando um procedimento formalizado, ou recorrendo à apreciação por peritos. Fatores como a qualidade dos dados, a consistência dos resultados, a natureza e a gravidade dos efeitos e a importância das informações terão influência na ponderação atribuída aos elementos de prova disponíveis.

No âmbito da legislação REACH, a abordagem de suficiência de prova é uma componente do processo decisório sobre as propriedades de uma substância e, portanto, uma parte importante da avaliação da segurança química.

O conceito de suficiência de prova também foi utilizado no desenvolvimento de estratégias de ensaio integradas. Por exemplo, no contexto das informações-padrão exigidas no âmbito do REACH, foram formalizadas estratégias que envolvem uma sequência de ensaios definidos para criar uma suficiência de prova no caso de, por exemplo, ensaios de irritação/corrosão cutânea/ocular e de mutagenicidade. O [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química](#), Capítulo R7a, fornece outros exemplos.

Por último, o conceito de suficiência de prova tem uma aplicação específica no anexo XI do REACH, enquanto opção para cumprir os requisitos de informação dos anexos VII a X, do seguinte modo:

*Os ensaios em animais podem ser evitados se existir suficiência de prova que indique as propriedades prováveis de uma substância. Esta abordagem pode ser aplicada se existir informação suficiente «proveniente de **diversas fontes independentes** conducente à conclusão de que uma substância tem ou não tem uma determinada propriedade perigosa [...], apesar de a informação proveniente de cada fonte isoladamente ser considerada insuficiente para sustentar tal asserção [...].*

*Se a presença ou ausência de uma determinada propriedade perigosa estiver suficientemente*

---

<sup>7</sup> Weed D (2005): *weight of evidence: a review of concepts and methods*. *Risk Analysis* [suficiência de prova: uma revisão de conceitos e métodos. Análise de risco], 25(6): 1545-1557.

*comprovada:*

- *são dispensados mais ensaios em vertebrados, relativos a essa propriedade,*
- *podem ser dispensados outros ensaios, não efetuados em vertebrados.*

*É sempre necessário fornecer documentação e justificação adequadas».*

O texto refere especificamente a utilização de informação proveniente de *diversas fontes*, sendo que a informação proveniente de cada fonte isoladamente pode ser considerada insuficiente.

Por natureza, a abordagem de suficiência de prova exige o recurso à apreciação científica e, por conseguinte, é necessário fornecer documentação adequada e fiável para justificar a utilização desta abordagem. A abordagem de suficiência de prova nem sempre será suficiente para evitar ensaios suplementares, mas pode ser útil no desenvolvimento de uma estratégia de ensaio integrada, uma vez que as provas disponíveis podem ajudar a determinar as etapas subseqüentes e o ensaio mais adequado.

O presente capítulo especifica as fontes de informação que podem contribuir para uma suficiência de prova.

### **Quando se deve utilizar?**

Após a recolha dos dados existentes, o conceito de suficiência de prova permite:

- utilizar informações menos fiáveis ou estudos que, isoladamente, podem não ser adequados para serem considerados estudos-chave;
- obter uma conclusão sobre uma propriedade de uma substância; e, desse modo,
- cumprir os requisitos de informação.

É uma forma de otimizar a utilização de todas as informações disponíveis e diferentes fontes de dados para um parâmetro, que podem fornecer informação suficiente quando utilizados em combinação com outros estudos, ou seja, para permitir a realização de uma análise de suficiência de prova.

É importante documentar e explicar como a abordagem de suficiência de prova foi utilizada de uma forma fiável, consistente e transparente. Poderão não ser necessárias mais informações, se apresentar uma fundamentação que demonstre que os dados, combinados numa suficiência de prova, descrevem adequadamente a propriedade em causa.

### **Como se deve utilizar?**

Em primeiro lugar, a abordagem de suficiência de prova envolve a recolha de todas as informações disponíveis: quanto mais informação, melhor. Em seguida, é necessária a intervenção de peritos para avaliar as informações recolhidas e determinar se é possível construir um caso de suficiência de prova.

#### **Coligir todas as informações pertinentes**

Para construir um caso de suficiência de prova, deve coligir todas as informações existentes e pertinentes, a partir de todas as fontes disponíveis. São fornecidas mais informações sobre a utilização, classificação e comunicação das informações existentes no Capítulo 3.1.

#### **Avaliar o pacote global para chegar a uma conclusão sobre uma propriedade**

*Ponderação cumulativa: «repositório» de informação*

Podem existir vários estudos disponíveis para a mesma substância utilizada no ensaio do



mesmo parâmetro que não são considerados completamente fiáveis ou como estudos-chave. Contudo, quando utilizados em combinação, os resultados dos estudos podem indicar um efeito com aproximadamente a mesma concentração e tempo. Nestes casos, poderia haver uma justificação para utilizar todos os estudos coletivamente para chegar a uma conclusão acerca de um parâmetro específico e satisfazer um requisito de informação.

Exemplos de estudos que são inadequados para serem considerados estudos-chave:

- Ensaios problemáticos: quando não é possível determinar uma estimativa razoável da concentração da exposição, deve considerar-se o resultado do ensaio com precaução, a menos que faça parte de uma abordagem de suficiência de prova.
- Estudos de fiabilidade 2, 3 e 4 de acordo com a classificação de Klimisch
- Estudos realizados de acordo com diretrizes não normalizadas

#### Exemplo (toxicidade a curto prazo em peixes)

Para analisar um parâmetro do anexo VIII, ponto 9.1.3 (toxicidade a curto prazo em peixes), pode dispor de:

- Dados válidos sobre a toxicidade em peixes, disponíveis para um regime de exposição de curta duração (p. ex., 24 horas);
- Ensaios com mais de 96 horas de exposição, mas que não podem ser considerados fiáveis (p. ex., devido a documentação insuficiente), embora forneçam informações que indicam que o efeito principal ocorre nas primeiras 24 horas. Neste caso, o valor de 24 horas pode ser utilizado;
- Dados de toxicidade relativos a vários pontos de tempo de um ensaio de 72 horas; neste caso, a curva tempo-efeito pode permitir a extrapolação do valor de 96 horas.

Ao avaliar os dados existentes, é expectável que não estejam disponíveis todas as informações do estudo para permitir uma avaliação completa de todas as considerações acima indicadas. Contudo, o estudo pode ser de boa qualidade e ser considerado para ser utilizado como parte de uma abordagem de suficiência de prova. Certifique-se de que dispõe de informações essenciais para assegurar que os dados subjacentes são de boa qualidade.

Quando tais circunstâncias existem, é essencial saber se o ensaio foi realizado de acordo com as diretrizes de ensaio normalizadas e comunicar o método de estudo. Além disso, as informações essenciais também devem ser fornecidas no dossiê técnico. São as seguintes:

- (i) identificação da substância de ensaio;
- (ii) pureza da amostra;
- (iii) espécie utilizada no ensaio; e
- (iv) duração do ensaio. São fornecidas orientações suplementares nas Orientações sobre o registo.

#### *Como lidar com resultados contraditórios de estudos*

A abordagem de suficiência de prova pode ser utilizada quando vários estudos disponíveis apresentam resultados contraditórios: a classificação e a ponderação atribuídas a cada estudo dependerão do método de ensaio, da qualidade dos dados e do parâmetro em causa. Em seguida, será retirada uma conclusão de acordo com o resultado das diferentes ponderações.

Importa notar que os dados *in vivo* (informação proveniente de métodos comparativos por interpolação) e *in vitro* têm normalmente maior peso na decisão do que um método QSAR ou um método *in vitro* interno.

### *Apreciação por peritos*

A apreciação por peritos é essencial na construção e avaliação do conjunto da suficiência de prova, nomeadamente ao considerar a fiabilidade, a relevância e a adequação, ao integrar e comparar diferentes informações e ao atribuir uma ponderação a cada dado.

Os peritos que efetuam esta apreciação científica devem ter experiência no que respeita aos métodos de estudo e aos parâmetros pertinentes, uma vez que terão de avaliar a fiabilidade, a relevância e a adequação dos dados disponíveis e decidir se os elementos de prova combinados são suficientes para chegar a uma conclusão sobre as propriedades ou os potenciais efeitos da substância.

Nos casos em que os dados do ensaio podem não estar disponíveis ou não permitem uma conclusão sólida, a utilização de outras informações e o recurso à apreciação por peritos podem permitir chegar a uma conclusão.

Para que esta apreciação por peritos seja transparente e compreensível, é essencial que todas as informações utilizadas, todos os passos levados a cabo no processo de avaliação e todas as conclusões sejam completamente documentados e justificados no dossiê técnico.

## Comunicar e registar as informações pertinentes

Por forma a cumprir o requisito de informação relativo a um parâmetro, deve apresentar a sua suficiência de prova na secção do parâmetro do dossiê da IUCLID. Para cada elemento de prova, deve criar um registo de estudo do parâmetro individual e selecionar *weight of evidence* [suficiência de prova] no campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo].

Em seguida, deve fornecer as informações sob a forma de um resumo circunstanciado do estudo: deve indicar todas as informações pertinentes nos campos *Administrative data* [Dados administrativos] (tais como *Type of information* [Tipo de informação] e *Reliability* [Fiabilidade]), *Data source* [Origem dos dados], *Materials and methods* [Materiais e métodos] e *Results and discussion* [Resultados e discussão] do registo do estudo do parâmetro (consulte os estudos de caso no fim do capítulo).

Cada resumo do estudo do parâmetro apresentado como parte de uma abordagem de suficiência de prova será sujeito a uma verificação da integralidade durante o processo de registo, à semelhança dos resumos do estudo do parâmetro apresentados como estudos-chave.

Para mais informações sobre a preparação de dossiês de registo no formato da IUCLID e sobre a verificação da integralidade, consulte o [Manual sobre «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#): Capítulo 9.7.4, para obter exemplos do preenchimento de registos de estudo de parâmetros, bem como o anexo 2.

### Recomendações

- 1 Prepare um resumo do parâmetro, resultante dos diversos resumos do estudo do parâmetro, que inclua um resumo das conclusões relativas ao parâmetro e a fundamentação da conclusão a que chegou;
- 2 Forneça dados suficientes para cada elemento da suficiência de prova para permitir que a ECHA avalie a prova global e para demonstrar que a combinação das informações permite uma apreciação racional das propriedades físico-químicas, ecotoxicológicas e toxicológicas de uma substância;
- 3 Documente claramente e comunique as suas considerações científicas sobre os elementos de prova e a apreciação global, de modo a permitir que a ECHA avalie a prova global de uma forma independente;
- 4 Todos os registos de estudo do parâmetro que fazem parte de uma abordagem de suficiência de prova **devem ser sinalizados** como tal no campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo];
- 5 Se o registante pretender a dispensa de um estudo com base na coluna 2 dos anexos VII a X do REACH, a suficiência de prova não deve ser sinalizada;
- 6 Forneça **resumos circunstanciados do estudo** para cada estudo utilizado como parte de uma abordagem de suficiência de prova;
- 7 Tenha sempre em consideração a qualidade dos dados disponíveis, a coerência dos resultados, a gravidade e o tipo de efeitos que suscitem preocupação, bem como a pertinência dos dados disponíveis para a propriedade.

### Especialização necessária

Conforme descrito anteriormente, é necessária especialização científica, por parâmetro, exceto quando são introduzidos dados disponíveis na IUCLID. Cada caso será diferente.

<b>Especialização administrativa</b>	Se os resultados disponíveis de um ensaio, incluindo com as classificações de Klimisch relevantes, puderem ser utilizados diretamente como fonte de dados no dossiê de registo.
<b>Especialização científica</b>	Se os resultados disponíveis necessitarem de uma interpretação ou de ser fornecidos com uma classificação de Klimisch para que seja possível retirar conclusões sobre um valor pertinente para posterior avaliação.
<b>Especialização científica avançada</b>	Caso várias fontes de elementos de prova, provenientes ou não de dados experimentais, possam ser utilizadas como alternativas aos ensaios normalizados; criar a abordagem de suficiência de prova e assegurar a documentação adequada e fiável; avaliar as condições do anexo XI, ponto 1.2.

### Sugestões adicionais

- 1 O dossiê deve conter sempre uma justificação bem documentada, válida e baseada em argumentos científicos para a adaptação das informações-padrão exigidas, bem como documentação relativa aos elementos de prova subjacentes.
- 2 A ECHA apenas aceita uma abordagem de suficiência de prova se esta for justificada na IUCLID através de vários resumos do estudo do parâmetro, juntamente com documentação adequada sobre as várias fontes de elementos de prova; deve utilizar os sinalizadores corretos nos resumos do estudo do parâmetro e ter um resumo do parâmetro que abranja os outros resumos do estudo do parâmetro relacionados com cada elemento de prova independente.
- 3 A ECHA detetou que vários registantes fizeram uma utilização inapropriada ou inadequada da abordagem de suficiência de prova ao tentarem utilizar várias fontes de informação já existente menos adequada.  
A título de exceção, quando podem ser utilizados argumentos significativos para justificar a não realização de um ensaio com base na ausência de exposição, deve indicar uma dispensa de dados, selecionando o motivo *exposure considerations* [considerações sobre a exposição], em vez de sinalizar o registo do estudo do parâmetro como *weight of evidence* [suficiência de prova]. Deve também fornecer uma justificação quantitativa adequada com base nos cenários de exposição desenvolvidos no relatório de segurança química;
- 4 Metodologias avançadas como, por exemplo, a toxicogenómica, podem também fornecer informações sobre a avaliação dos riscos e ajudar à tomada de decisões sobre a elaboração de estratégias de ensaio eficientes e eficazes, bem como proporcionar a base mecanicista para determinar o modo de ação, a pertinência biológica dos efeitos observados em estudos *in vivo* e a pertinência humana.

### Estudos de caso

*Estudo de caso 1:* utilização adequada de uma abordagem de suficiência de prova para o parâmetro «Hidrossolubilidade», com base em duas linhas de elementos de prova: métodos comparativos por interpolação e previsão QSAR.

Nesse caso, devem ser fornecidos dois registos de estudo do parâmetro principal, complementares ao registo do estudo do parâmetro para a substância de origem. Os registos do estudo do parâmetro complementares fornecem a base apenas para um método comparativo por interpolação (não para a suficiência de prova).

O primeiro registo do estudo do parâmetro (a) fornece a base para o método comparativo por interpolação. Trata-se de um resultado experimental para uma substância estruturalmente relacionada (análoga, fonte para o método comparativo por interpolação), o campo *Type of*

*information* [Tipo de informação] está definido como *experimental study* [estudo experimental], o campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo] está preenchido com *key study* [estudo-chave] e a caixa do resumo circunstanciado do estudo está assinalada. Todos os campos relevantes de um resumo circunstanciado do estudo estão preenchidos, incluindo a interpretação e a conclusão do registante. O registante pode igualmente anexar um relatório ou um documento de apoio no registo do estudo do parâmetro.

O segundo registo do estudo do parâmetro (b) é o **alvo** (resultado da comparação por interpolação) e serve como uma comparação por interpolação a partir da substância de apoio (análogo estrutural ou derivado); o campo *Type of information* [Tipo de informação] está definido como *read-across from supporting substance (structural analogue or surrogate)* [comparação por interpolação a partir da substância de apoio (análogo estrutural ou derivado)] e o campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo] está preenchido com *weight of evidence* [suficiência de prova]. No campo *Cross-reference* [Referência cruzada], é efetuada uma referência cruzada para o registo do estudo do parâmetro (a), que representa o estudo de origem. No campo *Justification for type of information* [Justificação para o tipo de informação], é fornecida uma justificação para o método comparativo por interpolação. O registante pode igualmente anexar um relatório ou um documento de apoio no registo do estudo do parâmetro.

O terceiro registo do estudo do parâmetro (c) destina-se a uma previsão (Q)SAR, onde o campo *Type of information* [Tipo de informação] está definido como «(Q)SAR», o campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo] está definido como *weight of evidence* [suficiência de prova] e todos os campos obrigatórios para um resumo circunstanciado do estudo foram preenchidos. Nos campos *Justification for type of information* [Justificação para o tipo de informação] e *Attached justification* [Justificação anexada], é fornecida a documentação subjacente à previsão QSAR.

É criado um resumo do parâmetro para abranger as principais conclusões dos registos individuais do estudo do parâmetro. Além disso, o registante também documenta a forma como foi determinada a propriedade para a substância a partir da abordagem de suficiência de prova.

Para mais informações, consulte o Capítulo 9.7.2 do [Manual «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#).

*Estudo de caso 2: utilização inadequada de uma abordagem de suficiência de prova*

Apenas foi assinalado um registo do estudo do parâmetro como *weight of evidence* [suficiência de prova] (no campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo]), que apresenta um estudo experimental Klimisch-4.

Tal não é suficiente para efetuar uma avaliação ou para cumprir o requisito de informação. Por conseguinte, é importante que o registante construa um conjunto de elementos de prova mais completo, baseando-se em fontes de informação adicionais, e que documente os elementos de prova e a justificação nas conclusões sobre o parâmetro.

## 4.2 (Q)SAR

### Em que consiste?

Os modelos de relação estrutura/atividade (SAR) e de relação quantitativa estrutura/atividade (QSAR) - designados coletivamente como (Q)SAR - são modelos teóricos computadorizados que podem ser utilizados para prever as propriedades físico-químicas, biológicas (p. ex., um parâmetro (eco)toxicológico) e de destino ambiental das substâncias, a partir do conhecimento da sua estrutura química. Estes modelos estão incluídos em pacotes de software gratuitos e comerciais.

A utilização de modelos (Q)SAR (também denominada abordagem *in silico*) pode evitar ensaios desnecessários, nomeadamente ensaios em animais, se as informações obtidas forem suficientes para cumprir os requisitos de informação. No entanto, estas previsões apenas podem ser consideradas válidas e ser utilizadas quando são cumpridas determinadas condições.

A utilização de modelos (Q)SAR tem por objetivo prever as propriedades intrínsecas das substâncias químicas através da utilização de várias bases de dados e de modelos teóricos em vez da realização de ensaios. Com base no conhecimento da estrutura química, os modelos QSAR relacionam quantitativamente as características da substância química com a medição de uma atividade específica, enquanto os modelos SAR permitem obter conclusões qualitativas sobre a presença ou ausência de uma propriedade de uma substância, com base numa característica estrutural da substância.

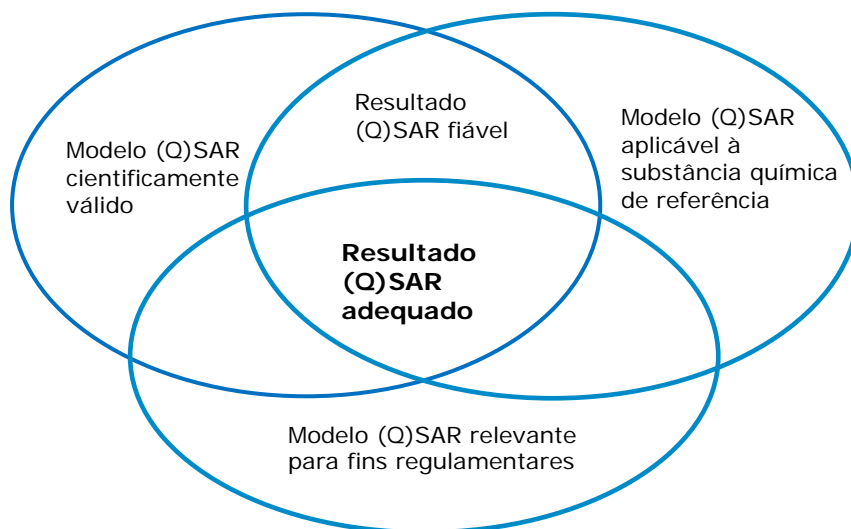
Tal como com qualquer outra forma de dados, deve fornecer documentação suficiente que permita uma avaliação independente dos resultados. Estão disponíveis mais informações sobre modelos (Q)SAR no Guia prático sobre «*Como utilizar e comunicar (Q)SAR*».

### Quando se deve utilizar

As previsões (Q)SAR podem ser utilizadas em substituição de ensaios, como uma adaptação aceitável, apenas quando estão disponíveis resultados (Q)SAR adequados, ou seja, quando são cumpridas as condições estabelecidas no anexo XI, ponto 1.3, do REACH:

- (i) a substância enquadra-se no domínio de aplicabilidade do modelo;
- (ii) os resultados devem provir da aplicação de um modelo cientificamente válido;
- (iii) os resultados devem ser suficientes para os fins de classificação e rotulagem e de avaliação dos riscos; e
- (iv) as informações devem ser bem documentadas.

Figura 4: Esquema para a identificação de um resultado (Q)SAR adequado.



A validade científica do modelo é avaliada de acordo com os seguintes princípios:

- (i) um parâmetro definido;
- (ii) um algoritmo inequívoco;
- (iii) um domínio de aplicabilidade definido;
- (iv) medidas adequadas de adequação do ajustamento, de solidez e de previsibilidade; e
- (v) uma interpretação mecanicista, se possível.

Alguns parâmetros e propriedades simples podem ser previstos com fiabilidade através da utilização de modelos (Q)SAR, desde que as substâncias se enquadrem no domínio de aplicabilidade do modelo. No caso de parâmetros de nível superior, os (Q)SAR apenas podem fornecer indicações preliminares sobre o tipo de toxicidade que a substância pode apresentar.

É necessário ter experiência e um profundo conhecimento dos modelos (Q)SAR para verificar a fiabilidade e a adequação das previsões.

Como se deve utilizar?

Em geral, deve utilizar resultados (Q)SAR como parte de uma abordagem de suficiência de prova (consulte o Capítulo 4.1 do presente guia) ou de uma estratégia de ensaio integrada.

A experiência da ECHA em matéria de utilização de adaptações para satisfazer informações-padrão exigidas revela que não existem soluções (Q)SAR simples para parâmetros de saúde complexos como a toxicidade por dose repetida e os efeitos tóxicos no desenvolvimento e na reprodução em geral.

Ao utilizar (Q)SAR, deve executar todos os modelos (Q)SAR disponíveis para o parâmetro. Os modelos disponíveis devem ser independentes (diferentes em termos de formalismo da previsão e dos dados subjacentes).

Deve verificar se a sua substância (alvo) se enquadra no domínio de aplicabilidade (DA) do modelo. Na prática, deve verificar os seguintes elementos:

- (i) domínio do descritor;
- (ii) domínio estrutural, domínios mecanicista e metabólico, se possível.

A existência de análogos estruturais próximos no conjunto de formação aumenta a fiabilidade da previsão, em especial se os análogos forem previstos corretamente ou dentro da margem

de erro aceitável. Os análogos podem ser pesquisados no conjunto de formação do modelo e/ou no conjunto de ensaio, bem como nas bases de dados disponíveis (p. ex., na base de dados da caixa de ferramentas QSAR da OCDE).

Por último, deve apresentar a documentação adequada para apoiar a sua justificação:

- (i) formato de estimativa do relatório (Q)SAR (QPRF) para documentar a previsão; e
- (ii) formato de comunicação do modelo (Q)SAR (QMRF) para documentar o modelo.

Enquanto o formato QMRF consiste numa descrição geral do modelo e é normalmente fornecido pelo desenvolvedor, o formato QPRF é específico para a previsão e tem de ser preparado para cada previsão.

Estão disponíveis informações e orientações adicionais sobre a utilização de dados (Q)SAR no [Guia prático sobre «Como utilizar e comunicar \(Q\)SAR»](#) e no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6](#).

## Especialização necessária

### Especialização científica avançada

Para compreender os modelos computacionais (Q)SAR, uma vez que a utilização, a justificação e a documentação desses dados estão sujeitas a regras muito específicas; avaliação das condições do anexo XI, ponto 1.3.

## Sugestões adicionais

- 1 Ignore as previsões que cumprem apenas algumas condições especificadas no anexo XI, ponto 1.3, do REACH, ou explique o motivo para fornecer essas previsões. Quanto mais próximo de um limiar regulamentar estiver o resultado previsto, mais exata tem de ser a previsão.
- 2 O QMRF que descreve a validade científica do modelo pode ser anexado ao registo de estudo de parâmetros. O QPRF para a previsão específica deve ser sempre anexado ou deve ser fornecida informação equivalente no campo *Justification for type of information* [Justificação para o tipo de informação] na IUCLID.
- 3 A utilização da caixa de ferramentas QSAR da OCDE não substitui a necessidade de preparar um QPRF para descrever a justificação científica ou para apresentar provas de apoio para a previsão.
- 4 Tenha em consideração a estrutura química da sua substância para decidir se esta se enquadra no domínio de aplicabilidade do modelo ou se pode ser difícil de prever, p. ex., informações sobre a reatividade ou se modos específicos de ação podem realçar estruturas em que seria expectável um excesso de toxicidade, e as previsões podem ser menos exatas.



### 4.3 Dados *in vitro*

#### Em que consiste?

Um ensaio realizado *in vitro* (latim: no vidro) é realizado num ambiente controlado, p. ex., um tubo de ensaio ou uma placa de Petri, sem utilizar um organismo vivo. Em contraste, um teste realizado *in vivo* (latim: em vivo) é um ensaio que utiliza um organismo vivo, p. ex., um animal vertebrado.

Os resultados da aplicação de métodos *in vitro* adequados podem indicar a presença de uma determinada propriedade ou podem ser importantes para a compreensão do modo de ação da substância. Neste contexto, «adequado» significa suficientemente bem desenvolvido, de acordo com critérios de desenvolvimento de ensaios internacionalmente adotados (por exemplo, os critérios de pré-validação do Centro Europeu de Validação de Métodos Alternativos [ECVAM]). A validação é o processo através do qual é estabelecida a fiabilidade e pertinência de um procedimento para um fim específico.

Através da promoção de métodos alternativos, vários métodos de ensaio *in vitro* foram submetidos a validação internacional e aceites para utilização regulamentar.

Quando é utilizado um ensaio *in vitro* como uma adaptação e os seus resultados indicarem a ausência de uma propriedade intrínseca, o ensaio normalizado ainda poderá ter de ser realizado para confirmar a ausência da propriedade. As exceções incluem os ensaios *in vitro* para os quais são aceitáveis resultados negativos quando são utilizados como parte de uma abordagem integrada. Por exemplo, quando os ensaios *in vitro* já estão aceites como informações-padrão exigidas (p. ex., para parâmetros relativos a corrosão/irritação cutânea e lesões oculares graves/irritação ocular) ou constituem etapas essenciais numa estratégia de ensaio integrada comum (p. ex., no caso de mutagenicidade).

Em qualquer dos casos, os dados produzidos com recurso a métodos *in vitro* devem ser obtidos através de um método cientificamente válido e ser adequados para os fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos. Tal como com qualquer outra forma de dados, deve fornecer documentação suficiente que permita uma avaliação independente dos resultados.

Na UE, o Centro Europeu de Validação de Métodos Alternativos (ECVAM) é responsável pela coordenação da validação científica dos novos métodos de ensaio alternativos. Estão identificadas cinco etapas principais na evolução dos novos métodos de ensaio, as quais incluem o desenvolvimento de ensaios, a fase de pré-validação, a fase de validação, a avaliação independente e, por último, a evolução até à aceitação regulamentar.

O processo de pré-validação é essencial para assegurar que qualquer método incluído num estudo de validação formal cumpre de forma adequada os critérios estabelecidos para inclusão nesse estudo. Os princípios de pré-validação e validação e os critérios relativos à forma como os estudos de validação de métodos de ensaio novos ou atualizados devem ser realizados estão descritos no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.4](#) e são adotados do Documento de Orientações 34 da OCDE. Estão disponíveis informações mais pormenorizadas sobre a utilização desses métodos *in vitro* no documento de orientação e em <http://ecvam.jrc.it/>

#### *Categorias de dados e de métodos in vitro*

Existem três categorias de dados e de métodos *in vitro* que podem ser utilizadas para fins de registo de substâncias nos termos do Regulamento REACH.

##### (i) Métodos *in vitro* validados

Os métodos *in vitro* validados, depois de cientificamente aceites e de acordo com princípios de

validação internacionalmente adotados, são normalmente indicados no Regulamento relativo aos métodos de ensaio e/ou nas diretrizes de ensaio da OCDE e podem substituir total ou parcialmente um ensaio *in vivo*, dependendo do fim para o qual o método foi validado e adotado.

Alguns métodos de ensaio *in vitro* estão incluídos nas informações-padrão exigidas em diferentes níveis de tonelagem (p. ex., ensaios *in vitro* de irritação cutânea e ocular ou de sensibilização cutânea, ensaios *in vitro* para avaliar a mutagenicidade). Trata-se de métodos validados que foram considerados adequados para o fornecimento das informações necessárias para efeitos de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos.

#### (ii) Métodos *in vitro* pré-validados

Os ensaios *in vitro* que cumprem os critérios de pré-validação aprovados internacionalmente são também considerados adequados para utilização nos termos do REACH quando os resultados destes ensaios indicam a presença de uma determinada propriedade perigosa. No entanto, se os resultados dos métodos pré-validados não indicarem a presença de uma propriedade perigosa (resultados negativos), os mesmos deverão ser confirmados através do ensaio pertinente especificado nos anexos VII a X para o parâmetro correspondente (anexo XI, ponto 1.4). Em alternativa, os resultados podem fazer parte de uma abordagem de suficiência de prova.

Quando são utilizados dados resultantes de métodos *in vitro* pré-validados, os critérios ECVAM para a entrada na fase de pré-validação, incluindo a prova de reprodutibilidade do método, a sua relevância mecanicista e a capacidade preditiva, devem ser indicados no dossiê de registo.

#### (iii) Métodos *in vitro* não pré-validados

Além disso, os métodos pré-validados e outros dados *in vitro* (não pré-validados) podem ser utilizados na recolha de informações para fornecer dados suplementares para a avaliação e interpretação de dados *in vivo* ou *in vitro*, como parte do mecanismo de ação (p. ex., dados cinéticos *in vitro*, toxicogenómica, metabolómica) e para apoio da adaptação do regime normal de ensaios, conforme especificado no anexo XI (utilização de dados já existentes, método comparativo por interpolação e agrupamento de substâncias químicas e/ou suficiência de prova).

Deve sempre definir a finalidade da utilização desses métodos com uma justificação científica clara e bem documentada. Se aplicável (p. ex., métodos pré-validados utilizados como elementos de prova de apoio), devem ser indicados os critérios de adequação.

### Quando se deve utilizar?

Nos termos do artigo 13.º, n.ºs 1) e 3), os ensaios *in vitro* são adequados para produzir informações sobre as propriedades intrínsecas antes de se considerar a realização de ensaios *in vivo* em animais. Além disso, o anexo XI, ponto 1.2, do REACH, menciona que «os métodos de ensaio recentemente desenvolvidos, ainda não incluídos nos métodos de ensaio referidos no artigo 13.º, n.º 3», e que ainda podem estar na fase pré-validada, poderiam ser considerados no âmbito de uma abordagem da suficiência de prova.

Foram implementadas alterações aos anexos do REACH em benefício de métodos de ensaio alternativos, incluindo os métodos *in vitro*. Essas alterações entram em vigor em duas fases: primeiro, para a irritação cutânea e ocular e para a toxicidade aguda por via dérmica, e depois para a sensibilização cutânea.

Os novos requisitos relativos a corrosão/irritação cutânea, danos oculares graves/irritação ocular e a sensibilização cutânea tornam os ensaios realizados sem recurso a animais o método predefinido, enquanto outra alteração prevê novas possibilidades de adaptação no que respeita à toxicidade aguda por via dérmica. Em muitos casos, as informações necessárias

para a classificação ou avaliação dos riscos de uma substância serão agora obtidas apenas através de estudos *in vitro*.

Por conseguinte, os dados *in vitro* podem ser utilizados para substituir total ou parcialmente requisitos de informação que, de outra forma, teriam de ser produzidos com dados *in vivo*. No entanto, os dados *in vitro*, incluindo os dados produzidos através de métodos que não cumprem os critérios de validação adotados internacionalmente (adequação) para um parâmetro específico, devem igualmente ser considerados e apresentados no dossiê de registo como parte da recolha de todas as informações disponíveis e utilizados numa abordagem de suficiência de prova (anexo XI, ponto 1.2) ou como apoio ao agrupamento de substâncias (anexo XI, ponto 1.5).

## Como se deve utilizar?

### *Avaliação e comunicação da adequação*

Antes de apresentar um método de ensaio *in vitro* validado no seu dossiê de registo, deve avaliar os critérios de qualidade para o parâmetro correspondente e comunicá-los no registo de estudo do parâmetro relevante da IUCLID. Desde que o método conste do Regulamento relativos aos métodos de ensaio ou das Diretrizes de ensaio da OCDE, a adequação para a utilização de um parâmetro específico foi avaliada a nível internacional e o método pode ser utilizado para substituir total ou parcialmente ensaios em animais.

Deve ter em conta as limitações eventualmente descritas no protocolo do método de ensaio ou nos documentos de orientação técnica. Por exemplo, alguns métodos *in vitro* são adequados apenas para a previsão de resultados positivos (indicação da presença de uma propriedade perigosa), não para resultados negativos.

Deve igualmente verificar se a sua substância é adequada para ser ensaiada com o modelo *in vitro* selecionado, uma vez que existem limitações do domínio de aplicabilidade do ensaio.

Se pretender utilizar métodos *in vitro* pré-validados para cumprir requisitos de informação do REACH, deve cumprir as condições especificadas no anexo XI, ponto 1.4, e avaliar a adequação do método de acordo com os critérios ECVAM antes de comunicar os resultados no dossiê da IUCLID. Se pretender utilizar qualquer outro método *in vitro* como parte de uma abordagem de suficiência de prova, deve primeiro avaliar a qualidade do método e os padrões de qualidade (reprodutibilidade dos resultados dos ensaios) antes de incluir as suas considerações no dossiê da IUCLID como parte do resumo do estudo do parâmetro.

### *Utilização para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos*

Apenas podem ser utilizados métodos *in vitro* validados e pré-validados em condições específicas para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos. Se utilizar um método *in vitro* validado, enumerado nos anexos VII a X, ou um método de ensaio pré-validado que indique as propriedades perigosas de uma substância, os resultados podem ser considerados adequados para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos. Outros dados *in vitro* apenas podem ser utilizados como parte da abordagem de suficiência de prova para apoiar a tomada de decisão.

No que respeita a danos oculares graves/irritação ocular (anexo VII, ponto 8.2), deve coligir ou produzir informações para a classificação e a avaliação dos riscos de uma substância através de estudos *in vitro*. Em alguns casos, podem ser utilizadas, e serão suficientes, combinações de estudos *in vitro*. Noutros casos em que não seja possível obter conclusões sobre a classificação e rotulagem, ainda poderão ser necessários estudos *in vivo* para cumprir os requisitos de informação nos termos do anexo VIII, ponto 8.2, coluna 2. O mesmo princípio é aplicável à propriedade «corrosão/irritação cutânea».

No que respeita à sensibilização cutânea (anexo VII, ponto 8.3) e devido a alterações dos

anexos do REACH, caso não seja possível obter qualquer conclusão desses ensaios **ou** se os métodos de ensaio *in vitro/in chemico* disponíveis não forem aplicáveis à substância (ver cenário 2), poderá ser autorizado a realizar o ensaio *in vivo* (anexo VII, ponto 8.3.2).

### Recomendações

- 1 Os dados produzidos através de métodos de ensaio *in vitro* (validados e pré-validados) podem ser utilizados nos termos do REACH, se as informações relativas ao parâmetro de perigo forem suficientes para os fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos.
- 2 As tecnologias *in vitro* avançadas podem fornecer informações valiosas sobre o modo de ação da substância e fazer parte da justificação de um método comparativo por interpolação ou de categorias.
- 3 Os dados *in vitro* produzido através de métodos (não) pré-validados apenas podem ser utilizados como informação de apoio (p. ex., como parte da justificação de uma suficiência de prova).
- 4 Deve sempre indicar os resultados de uma forma clara e pormenorizada, incluindo as condições do ensaio e a interpretação da utilidade dos resultados, no seu dossiê de registo. Esta apresentação aplica-se se o estudo for utilizado como um estudo-chave ou como parte de uma abordagem de suficiência de prova.
- 5 As limitações do método devem ser claramente comunicadas, por exemplo, os métodos de ensaio *in vitro* podem não reproduzir todos os processos metabólicos que possam ser pertinentes para a toxicidade química que ocorrem nos ensaios *in vivo*.
- 6 As condições estabelecidas no anexo XI, ponto 1.4, do REACH, devem ser cumpridas.

### Especialização necessária

<b>Especialização administrativa</b>	Se os resultados disponíveis de um ensaio, incluindo as suas classificações de Klimisch relevantes, puderem ser utilizados diretamente como fonte de dados no dossiê de registo.
<b>Especialização científica</b>	Se os resultados disponíveis necessitarem de uma interpretação ou de ser fornecidos com uma classificação de Klimisch para que seja possível retirar conclusões sobre um valor pertinente para posterior avaliação.
<b>Especialização científica avançada</b>	Caso várias fontes de elementos de prova, provenientes ou não de dados experimentais, possam ser utilizadas como alternativas aos ensaios normalizados; criar a abordagem de suficiência de prova e assegurar a documentação adequada e fiável; avaliar as condições do anexo XI, ponto 1.4.

### Sugestões adicionais

*Como comunicar métodos in vitro na IUCLID em função da sua situação de validação*<sup>8</sup>

Se utilizar resultados de um método *in vitro* validado no seu dossiê de registo para cumprir os requisitos do REACH, deve apresentar um resumo circunstanciado do estudo ou um resumo do estudo no seu dossiê de registo da IUCLID. Deverá apresentar uma descrição suficiente das

---

<sup>8</sup> [Guia prático sobre «Como comunicar resumos circunstanciados de estudos» \(RSS\)](#), o [Manual sobre «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#) e o sistema de ajuda da IUCLID, acessível premindo a tecla F1 quando está na [aplicação da IUCLID](#).

condições, do resultado e da interpretação dos ensaios para efeitos de tomada de decisões relativas à classificação e rotulagem e/ou à avaliação dos riscos.

Se os resultados de um método *in-vitro* pré-validado forem apresentados como um estudo-chave com o objetivo de cumprir os requisitos de dados para um parâmetro específico, a relevância do método não deve suscitar dúvidas. Além dos requisitos relativos a resumos circunstanciados de estudos, deve incluir documentação que demonstre que o método cumpre os critérios de avaliação da adequação, em conformidade com os critérios ECVAM, a fim de avaliar a adequação do método e a sua eventual aceitação para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos.

Tenha em atenção que se os resultados desses métodos não indicarem a presença de determinadas propriedades perigosas para o parâmetro em questão, deve realizar o ensaio exigido para confirmar os resultados negativos, exceto se for possível dispensar os ensaios nos termos de outras regras gerais e específicas relativas à adaptação da informação-padrão exigida.

Se os resultados de um método *in vitro* pré-validado ou não pré-validado forem apresentados como estudos de apoio, como parte de uma abordagem de suficiência de prova ou como estudos ignorados, tal deve ser claramente indicado no seu dossiê de registo, juntamente com uma justificação clara e bem documentada, utilizando os campos pertinentes da IUCLID no registo do estudo do parâmetro.

Se forem utilizadas informações *in vitro* no contexto da suficiência de prova, devem ser apresentadas informações pormenorizadas sobre o método no formato da IUCLID para resumos circunstanciados de estudos. A pertinência das conclusões dos estudos em relação às conclusões obtidas a partir do conjunto global dos dados deve também ser documentada de forma exaustiva. Além disso, se alguns estudos forem imperfeitos mas indicarem resultados críticos, deve igualmente preparar resumos circunstanciados dos estudos que sublinhem as fragilidades dos estudos.

Esses estudos podem ser sinalizados como *disregarded due to major methodological deficiencies* [rejeitado devido a deficiências metodológicas significativas] no campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo] na IUCLID.

### *Como comunicar na IUCLID a utilização de dados de ensaios in vitro para cumprir informações-padrão exigidas*

Quando comunica resultados no seu dossiê de registo da IUCLID, deve apresentar uma justificação para a adaptação do regime normal de ensaios.

#### Cenário 1: possui informações *in vitro* quando os resultados *in vitro* se tornaram o requisito-padrão

No que respeita à sensibilização cutânea, está previsto que os métodos *in chemico/in vitro* constituam as informações-padrão exigidas até ao final de 2016 (anexo VII, ponto 8.3.1), podendo então ser possível determinar o potencial de sensibilização cutânea de uma substância no contexto de uma estratégia de ensaio, utilizando um conjunto de métodos *in chemico/in vitro*.

Devem ser fornecidas informações relativas a três ocorrências significativas de sensibilização cutânea, a menos que informações menos importantes já permitam a classificação correta da substância, ou seja, se a substância é ou não um sensibilizante cutâneo. Se a substância for um sensibilizante cutâneo, o potencial de sensibilização cutânea deve ser avaliado e é necessária uma subdivisão entre as subcategorias 1A e 1B.

No seu dossiê de registo, deve apresentar os resultados *in chemico/in vitro* como uma

suficiência de prova, acompanhados da justificação adequada.

Deve criar um resumo do estudo do parâmetro separado para cada um dos métodos *in chemico/in vitro* que executou a fim de determinar a conclusão final sobre a classificação da sua substância: poderá ser necessário criar até três resumos de estudos do parâmetro separados, caso seja possível estabelecer a classificação após o primeiro ou o segundo ensaio.

Em seguida, para cada elemento de prova e para cada resumo do estudo do parâmetro, deve preencher o campo *Adequacy of study* [Adequação do estudo], selecionando *weight of evidence* [suficiência de prova] ou *supporting study* [estudo de apoio] na lista de opções (consulte o Capítulo 4.1). Tenha em atenção que não é suficiente a apresentação de apenas estudos de apoio para um parâmetro.

Para mais informações, consulte o capítulo 9.7.2 do [Manual «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#).

### Verificação da integralidade técnica (VIT)

Todos os estudos assinalados como *Key study* [Estudo-chave] e *Weight of evidence* [Suficiência de prova] são submetidos à [verificação da integralidade](#), que é uma etapa obrigatória para a apresentação correta do seu dossiê de registo.

### Cenário 2: possui informações *in vivo* quando os resultados *in vitro* se tornaram o requisito padrão

Devido às alterações dos anexos do REACH, alguns ensaios *in vivo* deixaram de constituir as informações-padrão exigidas para alguns parâmetros (por exemplo, para a irritação ocular ou a irritação cutânea).

Se estiverem disponíveis ensaios *in vivo* isolados (por exemplo, porque a substância não se enquadra no domínio de aplicabilidade do ensaio *in vitro*), pode apresentar o estudo *in vivo*, embora tenha de apresentar uma declaração de dispensa do requisito *in vitro* (ou seja, uma justificação da adaptação). Importa referir que está disponível na IUCLID uma frase-tipo de dispensa.

No primeiro resumo do estudo do parâmetro (*in vitro*), deve indicar que está a dispensar os ensaios *in vitro*, de acordo com as regras (específicas ou gerais) que pretende aplicar, escolhendo a opção correta na lista de opções *Justification for data waiving* [Justificação para a dispensa de dados], uma vez que já possui informações *in vivo*.

Dados administrativos	
Parâmetro	Irritação cutânea: <i>in vitro/ex vivo</i>
Dispensa de dados	Estudo desnecessário do ponto de vista científico/outras informações disponíveis
Justificação para a dispensa de dados	Selecione a justificação correta: Não é necessário realizar um estudo de irritação cutânea <i>in vitro</i> porque estão disponíveis dados adequados de um estudo de irritação cutânea <i>in vivo</i>
Referência cruzada	<Ligação para a secção 7.3.1 - <i>endpoint study record</i> [registo do estudo do parâmetro] (registos de estudo-chave ou de suficiência de prova) para irritação cutânea: <i>in vivo</i> .>

Nota: Também pode justificar que os métodos *in vitro* não são adequados para a sua substância, se for este o caso.

No segundo resumo do estudo do parâmetro (*in vivo*), deve apresentar todas as informações relativas ao resumo circunstanciado do estudo, preenchendo todos os campos adequados.

No que respeita à irritação cutânea ou ocular (anexo VII, pontos 8.1 e 8.2), se não for possível obter conclusões sobre a classificação e rotulagem, ainda poderá ser necessário realizar estudos *in vivo*. Terá de apresentar um resumo do estudo do parâmetro para um estudo *in vivo*, juntamente com os resultados dos estudos *in vitro* (com a justificação *cannot be used for classification* [não pode ser utilizado para fins de classificação]).

## 4.4 Método comparativo por interpolação e categorias

### Em que consiste?

No REACH, o método comparativo por interpolação é uma técnica de previsão de informações sobre parâmetros para uma substância (substância-alvo), utilizando dados para o mesmo parâmetro noutras substâncias (substâncias de origem). Para abranger a complexidade de cada parâmetro, é necessário clarificar a forma como o método comparativo por interpolação aborda o parâmetro ou a propriedade em causa.

Substâncias com propriedades físico-químicas, toxicológicas e ecotoxicológicas possivelmente idênticas ou que sigam um padrão regular em resultado da sua semelhança estrutural podem ser consideradas um grupo ou «categoria» de substâncias. A expressão «abordagem analógica» é utilizada quando é aplicado o método comparativo por interpolação a um pequeno número de substâncias estruturalmente idênticas. Uma vez que o número de substâncias é reduzido, as tendências podem não ser aparentes. Como consequência da semelhança estrutural, uma determinada propriedade toxicológica de uma substância (a origem) é utilizada para prever a mesma propriedade de outra substância (o alvo) com o objetivo de cumprir um requisito de informação do REACH.

Por conseguinte, é normalmente importante possuir, pelo menos, um estudo aceitável de boa qualidade para o parâmetro ou a propriedade em causa. Caso estejam disponíveis várias substâncias análogas com dados adequados, pode ser utilizada uma abordagem de «pior das hipóteses» para fins de previsão. Nesse caso, a avaliação do método comparativo por interpolação é repetida para cada par de substâncias origem e alvo sempre que a pior das hipóteses seja justificada.

A «abordagem por categorias» é utilizada quando é aplicado um método comparativo por interpolação entre várias substâncias que são agrupadas com base numa semelhança estrutural definida e em diferenças autorizadas entre as substâncias. Devido à semelhança estrutural, os resultados serão semelhantes ou seguirão um padrão regular. A base da previsão para a substância-alvo no contexto do grupo deve ser explícita (p. ex., «pior cenário» ou análise de tendências).

Importa referir que, nos termos do REACH, a semelhança estrutural isolada não é considerada suficiente para justificar a possibilidade de previsão de propriedades da substância-alvo através da comparação por interpolação. As diferenças na estrutura também devem ser explicadas, ou seja, por que motivo se considera que as diferenças estruturais ou as variações dentro do grupo não afetam a propriedade que está a ser prevista.

A utilização do [Quadro de avaliação do método comparativo por interpolação](#) (RAAF) pode ajudá-lo a avaliar e, se necessário, a melhorar a sua comparação por interpolação. A ECHA desenvolveu o RAAF com base nos tipos de método comparativo por interpolação encontrados com mais frequência. Esses tipos são formulados como cenários. Cada cenário é caracterizado por várias considerações científicas que são essenciais para avaliar a comparação por interpolação. Essas considerações científicas são denominadas elementos de avaliação e incluem uma ordem lógica de perguntas e possíveis resultados (denominados opções de avaliação) e exemplos.

As respostas a essas questões ajudam a determinar o nível de confiança e a aceitabilidade global do método comparativo por interpolação. O RAAF foi desenvolvido para substâncias monoconstituíntes e para o parâmetro de toxicologia relativo à saúde humana. No entanto, os princípios que contém também podem ser aplicados por analogia a parâmetros ambientais e a substâncias multiconstituíntes e UVCB.

### *Semelhança das substâncias*

Deve estabelecer a base para o agrupamento de substâncias químicas (em termos da sua



semelhança), utilizando as regras especificadas no anexo XI, ponto 1.5, e mais pormenorizadas no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6: QSAR e agrupamento de substâncias químicas](#).

A definição da abordagem por categorias não exclui a abordagem analógica, quando na forma mais simples esta inclui uma substância de origem e uma substância-alvo. Contudo, a justificação da categoria é considerada sólida quando são reunidas mais substâncias análogas e quando existem dados de ligação suficientes entre os membros para indicar que são suficientemente semelhantes ou para mostrar um padrão consistente de (não) toxicidade.

As semelhanças podem dever-se a vários fatores:

- (i) grupo funcional comum;
- (ii) precursores ou produtos de degradação comuns;
- (iii) padrão constante de variação de potência;
- (iv) constituintes ou classes químicas comuns.

Estas regras de «semelhança» podem ser utilizadas individualmente. No entanto, se a categoria (e a semelhança) for justificada com base em mais do que um fator, por exemplo, apenas o comprimento da cadeia como diferença «autorizada» e via metabólica comum, a confiança na categoria poderá ser maior.

A hipótese deve ter em conta simultaneamente as vias de exposição e a duração dos efeitos.

### Quando se deve utilizar?

Quando identifica uma lacuna de dados no seu conjunto de dados e existem ensaios em substâncias análogas, deve ponderar se pode utilizar um método comparativo por interpolação para prever as propriedades intrínsecas da sua substância registada, com base nas regras de «semelhança». As substâncias análogas também podem ser identificadas através de avaliações internacionais (p. ex., abordagens por categorias HPV da OCDE) ou da utilização de ferramentas de peritos, como a [caixa de ferramentas QSAR da OCDE](#).

Caso um possível método comparativo por interpolação e agrupamento deva ser confirmado ou reforçado, pode ponderar a proposta ou a realização de ensaios para apoiar a categoria.

### Como se deve utilizar?

Para desenvolver um método comparativo por interpolação e agrupamento, deve seguir os passos descritos no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6: QSAR e agrupamento de substâncias químicas](#). Deve ainda consultar as [Diretrizes da OCDE sobre agrupamento de substâncias](#).

#### *Como devo caracterizar o agrupamento e a comparação por interpolação de substâncias?*

Deve avaliar a semelhança estrutural das substâncias de origem e alvo e o impacto das diferenças estruturais entre as substâncias nos parâmetros em causa.

As informações toxicocinéticas sobre as substâncias em causa, incluindo as informações sobre o destino metabólico, podem reforçar consideravelmente a solidez de uma hipótese de comparação por interpolação. O conhecimento claro do perfil físico-químico das substâncias de origem e alvo ajuda a construir um caso de comparação por interpolação.

A definição de um grupo ou de uma categoria de substâncias deve documentar as semelhanças químicas e as tendências nas propriedades e/ou atividades que ligam os membros da categoria entre si. Deve conhecer os limites (ou seja, o domínio de aplicabilidade) e a relação estrutural entre os membros da categoria e definir critérios claros para a integração na categoria. Deve descrever todas as substâncias de origem e alvo, tão exaustivamente quanto possível,

incluindo os identificadores, os perfis de pureza/impureza e o seu impacto nos parâmetros em causa.

A justificação que apresentar deve explicar cientificamente por que motivo a comparação por interpolação é possível. Se a comparação por interpolação não contiver informações suficientes, relevantes e fiáveis sobre as substâncias de origem e alvo para fundamentar a hipótese de comparação por interpolação, poderá ser necessário realizar ou propor ensaios suplementares para reforçar a justificação da comparação por interpolação. A justificação deve igualmente abordar as diferenças estruturais entre as substâncias para demonstrar que as diferenças autorizadas não alteram significativamente a toxicidade prevista.

Por último, deve construir uma matriz de dados disponíveis organizados de uma forma adequada e que reflita eventuais tendências ou progressões observadas no grupo. A matriz deve indicar se os dados estão disponíveis e se existem resultados fiáveis de estudos-chave.

Consulte as páginas Web da ECHA sobre [Grupos de substâncias e métodos comparativos por interpolação](#), que apresentam o RAAF, um exemplo e documentos relacionados. Considere a utilização do documento RAAF para avaliar a sua comparação por interpolação.

A [Caixa de ferramentas QSAR da OCDE](#) pode ser utilizada para avaliar a consistência da categoria usando um conjunto de caracterizadores de perfis (conhecimento de código de TI, geralmente sob a forma de uma árvore de decisão). Estes incluem:

- categorização de substâncias predefinida (p. ex., de acordo com a definição da Agência de Proteção dos EUA ou dos documentos de categoria da OCDE);
- caracterizadores de perfis (estruturais) empíricos, tais como grupos funcionais orgânicos;
- semelhança estrutural, específica do parâmetro (p. ex., para a irritação/corrosão cutânea e ocular, para a mutagenicidade *in vitro*, etc.); e
- caracterizadores de perfis mecanicistas (p. ex., ligação de ADN, ligação de proteínas e toxicológicos).

*A previsão do método comparativo por interpolação é adequada para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos?*

Para ser adequada, uma previsão de comparação por interpolação deve ser adequada para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação de riscos. Por exemplo, não deve ser suscetível a incorreções na seleção das substâncias de origem ou dos estudos de origem, p. ex., que subestimem o perigo. A adequação da previsão para fins de classificação e rotulagem e/ou de avaliação dos riscos nos termos do REACH pode diferir da adequação necessária noutros contextos, p. ex., para fins de desenvolvimento de produtos ou de classificação do perigo. Nesse caso, poderão ser necessárias informações suplementares para confirmar que a previsão gerada é adequada num contexto regulamentar. A forma como a previsão aborda cada parâmetro em causa também deve ser clara, devido às diferentes complexidades (p. ex., parâmetros-chave, alvos biológicos) de cada parâmetro. Também poderá ser necessário considerar se a previsão é adequada para permitir a obtenção de uma conclusão de acordo com os critérios utilizados para fins de classificação (p. ex., se a previsão aborda os tipos de efeitos e a relação dose-resposta). Além disso, outras propriedades de uma substância parcialmente abrangida ou não abrangida pelas informação-padrão exigidas (p. ex., imunotoxicidade) também podem ser relevantes para compreender os perigos e os riscos que uma substância pode apresentar.

*Quando é que um método comparativo por interpolação e agrupamento está adequadamente documentado?*

É essencial que a justificação da comparação por interpolação seja apresentada de forma clara. Uma comparação por interpolação deve incluir uma identificação satisfatória da substância para todas as suas substâncias de origem e alvo, incluindo constituintes e perfis de pureza/impureza. A documentação também deve conter uma descrição pormenorizada da hipótese para o agrupamento e a comparação por interpolação, incluindo considerações toxicocinéticas quando utilizadas para parâmetros toxicológicos. A justificação da comparação por interpolação deve incluir uma comparação dos dados experimentais para as substâncias de origem e alvo e uma matriz clara dos dados, sublinhando qualquer tendência nos dados. É importante documentar corretamente uma comparação por interpolação, a fim de permitir uma avaliação adequada por um avaliador.

Tal como uma boa documentação, a solidez de uma categoria ou comparação por interpolação a partir de uma substância análoga dependerá da validade da hipótese de comparação por interpolação e da sua base científica, bem como das provas apresentadas.

As orientações sobre a documentação são descritas no [Guia de orientação sobre requisitos de informação e avaliação da segurança química, Capítulo R.6](#): QSAR e agrupamento de substâncias químicas do REACH.

#### *Caracterização da substância*

É essencial definir corretamente as estruturas químicas e os perfis de pureza de todas as substâncias utilizadas no método comparativo por interpolação, uma vez que as diferenças nas impurezas ou na estereoquímica podem afetar a atividade e as propriedades químicas. A descrição pormenorizada da composição das substâncias de origem e alvo permite uma melhor utilização dos dados disponíveis. O [Guia de orientação para a identificação e designação de substâncias no âmbito dos regulamentos REACH e CRE](#) é recomendado para todas as substâncias utilizadas no método comparativo por interpolação. As substâncias UVCB também podem ser claramente caracterizadas.

*Como podem ser utilizados os dados *in vitro* na elaboração da comparação por interpolação e categorias?*

Os dados produzidos através de ensaios *in vitro* podem ser utilizados como material de ligação entre as substâncias de origem e alvo, se for caso disso. Os dados *in vitro* ou *ex vivo* podem clarificar considerações de ordem mecanicista (semelhança toxicodinâmica) e reforçar a solidez da hipótese de comparação por interpolação, no contexto de produtos metabólicos comuns a partir de substâncias semelhantes, ou de ADME em geral (semelhança toxicocinética).

Além disso, os dados *in vitro* também podem ser utilizados para demonstrar o valor biológico da «terminologia mecanicista» utilizada nos modelos (Q)SAR, p. ex., ajudando a definir o domínio de aplicabilidade de um grupo de substâncias.

### **Especialização necessária**

#### **Especialização científica avançada**

Caso possam ser utilizados dados experimentais provenientes de uma ou várias substâncias análogas (comparação por interpolação/agrupamento) como alternativas aos ensaios normalizados; criar a abordagem de comparação por interpolação/categorias e assegurar a documentação adequada e fiável; avaliar as condições do anexo XI, ponto 1.5.

A utilização, a justificação e a documentação fiável desses dados estão sujeitas a regras muito específicas.

### Sugestões adicionais

- 1** Deve fundamentar todos os pedidos com dados de apoio. Os elementos de prova devem estar sempre disponíveis no dossiê de registo, sob a forma de resumos circunstanciados do estudo, apresentados individualmente num registo de estudo do parâmetro. Por conseguinte, uma simples referência a outras avaliações (p. ex., noutros dossiês de registo ou noutros sítios Web ao abrigo de outra legislação) não será aceite pela ECHA. É possível anexar relatórios e outras informações de apoio ao dossiê.
- 2** Uma justificação aceitável da comparação por interpolação baseia-se normalmente em várias linhas de evidência. Diferentes vias de exposição e formas da substância devem igualmente ser tidas em conta. Uma análise das informações dos estudos sobre toxicocinética pode melhorar a consistência da hipótese da comparação por interpolação.
- 3** A documentação deve especificar quais os parâmetros de perigo abrangidos pelo método comparativo por interpolação e deve ser identificada a fonte da substância química utilizada para esse método. Também é importante que as classificações de fiabilidade reflitam os *pressupostos* de semelhança. Deste modo, uma classificação de Klimisch 1 (fiável sem restrições) não deve ser normalmente utilizada para resultados determinados por métodos comparativos por interpolação.
- 4** Uma comparação de dados experimentais para parâmetros de perigo aplicáveis a todos os membros da categoria (também apresentada numa matriz de dados sob a forma de tabela) é recomendada, se possível sublinhando as tendências na categoria.
- 5** Na IUCLID, deve especificar, em cada registo do estudo do parâmetro, se a identidade da substância de ensaio é diferente da definida na secção 1 do dossiê (ou seja, da substância registada). Além disso, estão disponíveis instruções sobre como comunicar comparações por interpolação na IUCLID no [Manual «Como preparar dossiês de registo e PPORD»](#).
- 6** A comparação por interpolação de informações ainda não produzidas (p. ex., na sequência da apresentação de uma proposta de ensaio) sobre uma substância análoga não é uma adaptação válida. Neste caso, deve indicar que está previsto um estudo experimental e fazer referência à substância análoga para a qual é proposto o ensaio.
- 7** Sempre que as substâncias forem aceites como membros de categorias ao abrigo de outros programas de regulamentação (por exemplo, categorias HPV da OCDE), deve referir essas categorias no dossiê. No entanto, deve incluir todas as informações disponíveis (incluindo informações que ficaram disponíveis após avaliação noutros programas de regulamentação) e reavaliar a validade da categoria em conformidade com os requisitos de informação do REACH.

Ligações úteis

Sistema de acompanhamento para a análise de métodos de ensaio alternativos [TSAR](#) da DG JRC:

O sistema TSAR é uma ferramenta que proporciona uma visão transparente do estado dos métodos de ensaio alternativos à medida que estes evoluem de protocolos puramente científicos submetidos a pré-validação para uma utilização ativa num contexto regulamentar.

Centro Europeu de Validação de Métodos Alternativos ([ECVAM](#))

[OCDE](#): Organização que disponibiliza diretrizes de ensaio para a avaliação de produtos químicos

[Regulamento CE relativo aos métodos de ensaio](#) (Regulamento (CE) n.º 440/2008 da Comissão)

#### Outras referências do sítio Web da ECHA

[Como preparar dossiês de registo e PPORD](#)

[Guia prático sobre como utilizar e comunicar \(Q\)SAR](#)

[Guia prático para gestores de PME e coordenadores REACH](#)

[Orientações sobre o registo](#)

[Guia de orientação sobre a partilha de dados](#)

[Grupos de substância e métodos comparativos por interpolação](#), incluindo o RAAF

[Webinars da ECHA](#) sobre como utilizar dados *in vitro*, métodos comparativos por interpolação, etc. (2012, 2013, 2014, 2016)

AGÊNCIA EUROPEIA DOS PRODUTOS QUÍMICOS  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSÍNQUIA, FINLÂNDIA  
ECHA.EUROPA.EU